

Postmenopozal Osteoporozda 3 Aylık Dehidroepiandrosteron Uygulamasının Sonuçları[¶]

THE ROLE OF DEHYDROEPIANDROSTERON ADMINISTRATION FOR THREE MONTHS ON POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Serkan GÜÇLÜ*, Sabahattin ALTUNYURT**, Ata ÖNVURAL***, Uğur SAYGILI**,
Bülent GÜLEKLİ****, Banu ÖNVURAL*****

* Uz.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Yrd.Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

**** Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

***** Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, İZMİR

Özet

Amaç: Dehidroepiandrosteron (DHEA) uygulamasının serum interleukin-6 (IL-6) düzeyleri ve osteoporoz üzerine olan etkilerini değerlendirmek.

Materyal ve Metod: 60 postmenopozal hastada östrojen-progesteron replasman tedavisi (HRT) ile, DHEA uygulaması karşılaştırıldı. Bu kıyaslama sırasında postmenopozal kadınlardaki DHEA kullanımının, trigliserid (TG), total kolesterol (TK), HDL, LDL, IL-6, alkalen fosfataz (AP), tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP) düzeyleri ile osteoporoz üzerine olan etkileri incelenmiştir.

Sonuçlar: DHEA verilen grupta tedavi öncesi ortalama serum IL-6 düzeyi 3.45 ± 1.2 pg/ml iken DHEA sonrası 2.68 ± 1.2 'ye düşmüştür ($p < 0.05$). HRT verilen grupta ise serum ortalama TRAP düzeyleri tedavi öncesinde 3.26 ± 0.2 U/L iken tedavi sonrası anlamlı olarak azalmış ve 3.07 ± 0.2 U/L'ye düşmüştür ($p < 0.05$). DHEA grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum TRAP değerleri sırasıyla 3.26 ± 0.26 U/L ve 3.09 ± 0.22 U/L saptanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$).

Tartışma: DHEA tedavisinin östrojen tedavisiyle kombine bir şekilde uygulanması östrojenin antiosteoporotik etkilerini artırırken, ayrıca efektif östrojen dozunun daha da azalmasına yol açabilir. Böylece östrojen dozunun düşmesi östrojene bağlı gelişen yan etki ve komplikasyonların azalmasına ve östrojen replasmanının daha güvenli bir şekilde yapılmasına olanak verir.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, DHEA, Osteoporoz, İnterleukin-6

T Klin Jinekoloj Obst 2000, 10:185-191

Summary

Objective: To evaluate the effect of Dehydroepiandrosteron (DHEA) administration on serum interleukin-6 (IL-6) levels and osteoporosis.

Material and Methods: We compared the administration of DHEA and estrogen-progesterone replacement therapy (HRT) in 60 healthy postmenopausal patients. During this comparison, the effect of DHEA therapy on triglyceride (TG), total cholesterol (TC), HDL-C, LDL-C, IL-6, alkaline phosphatase (AP) and tartarate resistant acid phosphatase (TRAP) levels and osteoporosis in postmenopausal women were evaluated.

Results: In patients who were given DHEA, mean serum IL-6 level after treatment was decreased from 3.45 ± 1.2 pg/ml to 2.68 ± 1.2 pg/ml ($p < 0.05$). In patients who were HRT, mean serum TRAP levels after the treatment were decreased from 3.26 ± 0.2 U/L to 3.07 ± 0.2 U/L ($p < 0.05$). In DHEA group, mean serum TRAP levels before and after the treatment were 3.26 ± 0.26 U/L and 3.09 ± 0.22 U/L respectively. The difference between mean serum TRAP levels was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Combined DHEA and estrogen application not only would increase the antiosteoporotic effects of estrogen, but also would decrease the effective estrogen dose needed. The decline in estrogen dose could decrease the adverse effects and the complications of estrogens as well and thus estrogen replacement therapy would be safer.

Key Words: Menopause, DHEA, Osteoporosis, Interleukin-6

T Klin J Gynecol Obst 2000, 10:185-191

Geliş Tarihi: 05.07.1999

Yazışma Adresi: Dr.Serkan GÜÇLÜ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fak. Hast.
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
35530, Inciraltı, İZMİR

[¶]Bu Çalışma 5.Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi, Hilton Oteli, İZMİR, 5-8 Mayıs 1999'da tebliğ olarak sunulmuştur.

Yaşam süresi boyunca kemik kazancı ve kaybı, adrenal kaynaklı androjenler olan dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ile paralellik gösterir. Özellikle çok yaşlılarda DHEA düzeyleri ile kemik kaybının ilişkili olduğu gösterilmiştir (1).

DHEA'nın adrenal sekresyonunun insan yaşlanması ile azaldığı bilinir. Hem DHEA hem de DHEA-S'nin serum seviyeleri yaşamın her dekadında %20 olarak azalma gösterir. Sonuç olarak menopozal dönemdeki kadınlarda DHEA ve DHEA-S düzeyleri azalma göstermektedir (2). Düşük DHEA ve DHEA-S düzeyleri ile osteoporoz arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (3-10). Ayrıca osteoporozdaki kemik rezorpsiyonunda interlökin-6'nın (IL-6) bir mediatör olduğu bilinmektedir (11-13). Daha açık ifade ile IL-6 artışı ile osteoporoz arasında bir paralellik söz konusudur. DHEA uygulaması ile IL-6 düzeylerinde düşme olması bu mekanizmanın bloke olmasına neden olabilir ve DHEA tedavisi ile kemik kaybının önlenmesi sağlanabilir (14-18).

Kemik formasyonunu ve rezorpsiyonunu belirlemek için kullanılan bazı biyokimyasal belirleyiciler vardır. Bunlardan kemik rezorpsiyonunun belirlenmesinde serum tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP) ve kemik formasyonunun belirlenmesinde de serum alkalen fosfataz (AP) sıkça kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda kemik formasyonunu değerlendirmede bu iki parametreyi kullandık.

Materyal ve Metod

Çalışmamız Temmuz 1998-Ocak 1999 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Menopoz Polikliniği'ne başvuran olgular ile gerçekleştirildi. Postmenopozal hastalarda progesteron içeren ERT ile, DHEA uygulaması karşılaştırıldı. Bu kıyaslama sırasında postmenopozal kadınlardaki DHEA kullanımının, trigliserid (TG), total kolesterol (TK), HDL, LDL, IL-6, AP, TRAP düzeyleri ile osteoporoz üzerine olan etkileri araştırıldı. Bu amaçla yaşları 45-59 arasında değişen 60 sağlıklı postmenopozal hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan bütün hastalar tedavi öncesi, jinekolojik muayene, meme muayenesi, pelvik USG ve servikal sitoloji ile değerlendirildi ve herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

Hastalardan rasgele olarak oluşturulan 3 gruptan birincisine (n=20) östrojen+progesteron'dan oluşan HRT (21 gün siklik ekin-konjuge östrojen

0.625 mg/gün ve siklusun son 10 günü 5 mg/gün medroksiprogesteron asetat), ikinci gruba (n=20) DHEA tedavisi 50 mg/gün (opti-DHEAÖ) verildi. Son grup ise (n=20) kontrol grubu olup herhangi bir tedavi uygulanmadı. Tedaviye başlamadan önceki TG, TK, HDL, LDL, IL-6, AP, TRAP seviyeleri 3. ayın sonundaki değerler ile karşılaştırıldı.

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel işlemler "SPSS for Windows 6.0" istatistik programı ile yapıldı.

Bulgular

Östrojen ve progesteron tedavisi verilen grupta (Grup I) hastaların ortalama yaşı 52.25 ± 2.0 (49-55), DHEA tedavisi alan grupta (Grup II) 50.3 ± 3.0 (45-55) ve kontrol grubunda da (Grup III) 52.8 ± 4.1 (47-59) olarak hesaplandı. Gruplar arası fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

E+P tedavisi alan grupta (Grup I) tedavi öncesi serum IL-6 düzeylerinin ortalaması 2.79 ± 0.9 olup, tedavi sonrası serum IL-6 düzeylerinin ortalaması ise 2.50 ± 0.8 'dir. Tedavi sonrası serum IL-6 düzeylerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). DHEA tedavisi alan grupta (Grup II) tedavi öncesi serum IL-6 düzeylerinin ortalaması 3.45 ± 1.2 olup, tedavi sonrası serum IL-6 düzeylerinin ortalaması 2.68 ± 1.2 'tür. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum IL-6 seviyelerinin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubunda (Grup III) başlangıç serum IL-6 düzeylerinin ortalaması 2.83 ± 1.6 olup, 3 ay sonrası serum IL-6 düzeylerinin ortalaması 2.94 ± 1.6 'dir. 3 ay sonrası serum IL-6 seviyelerinin de başlangıca göre bir artış saptanmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Grupların serum IL-6 ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 1 ve Grafik 1'te verilmiştir.

Grup I'de tedavi öncesi plazma TG düzeylerinin ortalaması 178.9 ± 52.1 olup, tedavi sonrası plazma TG düzeylerinin ortalaması 158.95 ± 50.3 'dur. Grup II'de tedavi öncesi plazma TG düzeylerinin ortalaması 152.55 ± 56.2 olup, tedavi sonrası plazma TG düzeylerinin ortalaması 143.55 ± 46.6 'dur. Grup III'de başlangıç plazma TG

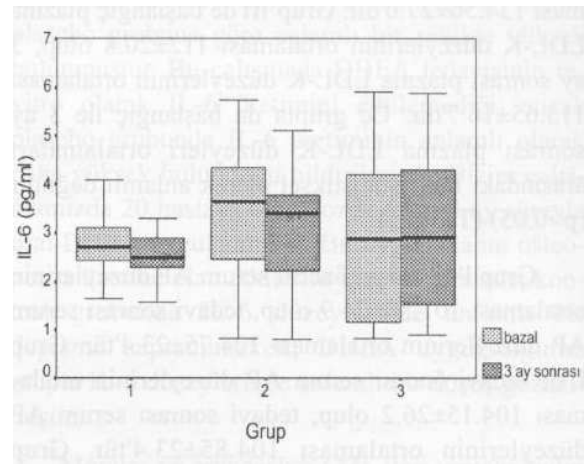
Tablo 1. Gruplardaki hastaların bazal ve 3 ay sonrası serum IL-6, TG, TK, HDL-K, LDL-K, AP ve TRAP düzeylerinin ortalamaları, standart sapmaları ve p değerleri.

		Bazal (Ort±SD)	3 ay sonra Ort±SD)	p
Grup I (E+P) alan	IL-6 (pg/ml)	2,79±0,9	2,50±0,8	0.267
	TG (mg/dl)	178,90±52,1	158,95±50,3	0.090
	TK (mg/dl)	221,50±54,2	200,05±53,0	0.198
	HDL-K (mg/dl)	40,15±6,5	43,90±6,9	0.076
	LDL-K (mg/dl)	137,40±29,5	125,50±29,7	0.203
	AP (IU/l)	101,30±24,9	104,75±23,4	0.735
	TRAP (U/l)	3,26±0,2	3,07±0,2	0.034
Grup II DHEA alan	IL-6 (pg/ml)	3,45±1,2	2,68±1,2	0.041
	TG (mg/dl)	152,55±56,2	143,55±46,6	0.714
	TK (mg/dl)	206,15±47,6	184±47,4	0.167
	HDL-K (mg/dl)	40,65±7,6	39±6,2	0.489
	LDL-K (mg/dl)	133,45±22,7	134,50±27,0	0.735
	AP (IU/l)	104,15±26,2	104,85±23,4	0.903
	TRAP (U/l)	3,26±0,2	3,09±0,2	0.028
Grup III Kontrol	IL-6 (pg/ml)	2,83±1,6	2,94±1,6	0.725
	TG (mg/dl)	151,80±46,1	155,35±45,7	0.828
	TK (mg/dl)	192,60±35,0	194,60±38,8	0.989
	HDL-K (mg/dl)	47,20±5,7	46,35±3,5	0.684
	LDL-K (mg/dl)	112±20,8	115,65±16,7	0.542
	AP (IU/l)	122,50±27,0	116,50±18,5	0.432
	TRAP (U/l)	3,20±0,4	3,21±0,3	0.978

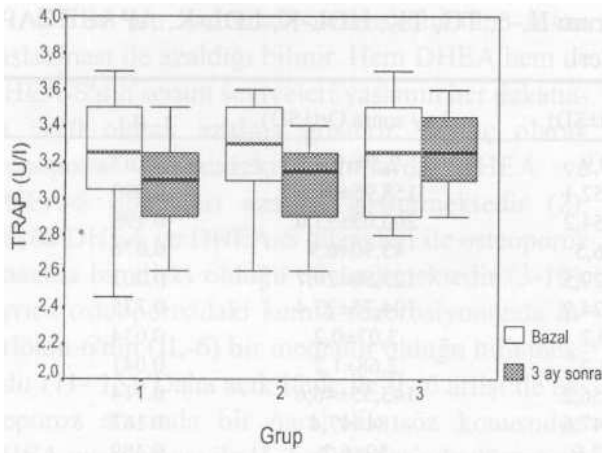
düzelelerinin ortalaması 151.80±46.1 olup, 3 ay sonrası plazma TG düzeylerinin ortalaması 155.35±45.7'dir. Her üç grupta da başlangıç ile 3 ay sonrası plazma TG düzeyleri ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1).

Grup I'de tedavi öncesi plazma TK düzeylerinin ortalaması 221.50±54.2 olup, tedavi sonrası plazma TK düzeylerinin ortalaması 200.05±53.0'dür. Grup II'de tedavi öncesi plazma TK düzeylerinin ortalaması 206.15±47.6 olup, tedavi sonrası plazma TK düzeylerinin ortalaması 184±47.4'dür. Grup III'de başlangıç plazma TK düzeylerinin ortalaması 192.6±35.0 olup, 3 ay sonrası plazma TK düzeylerinin ortalaması 194.6±38.8'dir. Yine üç grupta da başlangıç ile 3 ay sonrası plazma TK düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1).

Grup I'de tedavi öncesi plazma HDL-K düzeylerinin ortalaması 40.15±6.5 olup, tedavi sonrası plazma HDL-K düzeylerinin ortalaması 43.9±6.9'dür. Grup II'de tedavi öncesi plazma HDL-K düzeylerinin ortalaması 40.65±7.6 olup, tedavi sonrası plazma HDL-K düzeylerinin ortala-

**Grafik 1.** Grup I, II ve III'teki hastaların bazal ve 3 ay sonrası serum IL-6 düzeyleri.

ması 39±6.2'dir. Grup III'de başlangıç plazma HDL-K düzeylerinin ortalaması 47.2±5.7 olup, 3 ay sonrası plazma HDL-K düzeylerinin ortalaması 46.35±3.5'dir. Gruplarda ölçülen başlangıç ile 3 ay sonrası plazma HDL-K düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 1).



Grafik 2. Grup I, II ve III'teki bazal ve 3 ay sonraki serum TRAP değerleri.

Grup I'de tedavi öncesi plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması 137.40 ± 29.5 olup, tedavi sonrası plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması 125.50 ± 29.7 'dir. Grup II'de tedavi öncesi plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması 133.45 ± 22.7 olup, tedavi sonrası plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması 134.50 ± 27.0 'dir. Grup III'de başlangıç plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması 112 ± 20.8 olup, 3 ay sonrası plazma LDL-K düzeylerinin ortalaması 115.65 ± 16.7 'dir. Üç grupta da başlangıç ile 3 ay sonrası plazma LDL-K düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Grup I'de tedavi öncesi serum AP düzeylerinin ortalaması 101.30 ± 24.9 olup, tedavi sonrası serum AP düzeylerinin ortalaması 104.75 ± 23.4 'tür. Grup II'de tedavi öncesi serum AP düzeylerinin ortalaması 104.15 ± 26.2 olup, tedavi sonrası serum AP düzeylerinin ortalaması 104.85 ± 23.4 'tür. Grup III'de başlangıç serum AP düzeylerinin ortalaması 122.50 ± 27.0 olup, 3 ay sonrası serum AP düzeylerinin ortalaması 116.50 ± 18.5 'dir. Üç grupta da başlangıç ile 3 ay sonrası serum AP düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Grup I'de tedavi öncesi serum TRAP düzeylerinin ortalaması 3.26 ± 0.2 olup, tedavi sonrası serum TRAP düzeylerinin ortalaması 3.07 ± 0.2 'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası serum TRAP düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Grup II'de tedavi öncesi serum TRAP düzeylerinin ortalaması 3.26 ± 0.2 olup, tedavi sonrası serum TRAP düzeylerinin ortalaması 3.09 ± 0.2 'dir. Tedavi sonrası serum TRAP düzeylerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Grup III'de başlangıç serum TRAP düzeylerinin ortalaması 3.2 ± 0.4 olup, 3 ay sonrası serum TRAP düzeylerinin ortalaması 3.21 ± 0.3 'dür. Başlangıç ile 3 ay sonrası serum TRAP düzeyleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Tablo 1-Grafik 2).

Tartışma

Postmenopozal osteoporozun tedavisinde östrojen vazgeçilemez bir tedavi biçimidir. DHEA'nun östrojen tedavisiyle kombine uygulanması östrojenin antiosteoporotik etkilerini artırırken, ayrıca efektif östrojen dozunun azaltılmasını sağlayabilir. Böylece de östrojen dozunun düşürülmesi, östrojene bağlı gelişen yan etki ve komplikasyonların azalmasına ve östrojen replasmanının daha güvenli yapılmasına olanak verir (19-20).

Postmenopozal kadınlarda DHEA replasmanının iyi değerlendirildiği bir çalışmada Labrie ve arkadaşları (16) 12 ay süreyle, yaşları 60 ve 70 arasında değişen 14 postmenopozal hastaya vaginal olarak %10'luk DHEA kremi uygulamışlardır. Çalışma sonucunda vaginal epitel matürasyonunun arttığını (östrojenik etki ile) fakat bu etkinin endometriumda gözlenmediğini, çok ilginç olarak da kemik dansitesi düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada serum TG, kolesterol ve lipoprotein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan, düşük derecede bir azalma saptamışlardır. Kemik yapımı belirleyicisi olan osteokalsin seviyelerinde artış, kemik yıkımını yansıtan idrar hidroksiprolininde ise azalma olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada yazarlar, DHEA tedavisinin glukoz metabolizması üzerine olan etkilerinin östrojen tedavisine oranla daha avantajlı olduğunu savunmuşlardır. Çalışmanın sonucunda, postmenopozal hastalarda DHEA tedavisinin endometriumu proliferetmeden, osteoporozun etkili bir şekilde önlenmesinde etkili olduğu vurgulan-

miştir. Bizim çalışmamız bu çalışmaya göre daha kısa bir süreyi kapsadığı için (3 aylık sürede osteoporozun değerlendirilmesinde bazal kemik dansitesi (BMD) değerlerinin çok güvenilir sonuçlar vermeyeceği düşünülerek) osteoporoz değerlendirilmesinde BMD kullanılmamıştır. Ayrıca çalışmamızda 20 hasta değerlendirilmiş, DHEA uygulaması oral olarak yapılmış ve farklı olarak kemik yıkımını değerlendirmek amacıyla TRAP, kemik yapımını değerlendirmek amacıyla da AP kullanılmıştır. Çalışmamızın sonucunda AP düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olup, TRAP düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Morales ve arkadaşları (21), 1998 yılında yaptıkları çalışmalarında, 100 mg/gün 6 aylık DHEA tedavisinin ileri yaştaki erkek (9 hasta) ve kadınlardaki (10 hasta) etkilerini değerlendirmişlerdir. 6 ayın sonunda lipid profilinde her iki cinstede önemli bir değişiklik gözlememişlerdir. Kadın hastaların ikisinde akne ve yüzde orta derecede tüylenme geliştiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda süre 3 ay ve doz 50 mg/gün olarak uygulandı ve sadece postmenopozal kadın hastalar kullanıldı. Ayrıca bizim çalışmamızda kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptandı. Hastaların sadece birinde yüz bölgesinde tüylenmede artış gözlemlendi.

Nestler ve arkadaşları (22) 4 hafta süreyle 1600 mg/gün gibi yüksek doz uyguladıkları çalışmalarında kolesterol düzeyi ve LDL'de azalma rapor etmişlerdir. Fakat bizim çalışmamızın aksine bu çalışma genç erkekler üzerinde yapılmıştır. Yine bizim çalışmamızda günlük doz 50 mg olarak uygulanmış ve tedavi 3 ay sürdürülmüştür. Bu süre sonunda TK düzeyinde bir düşme gözlenmiş fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. LDL-K düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Mortola ve Yen (15), yaptıkları bir çalışmada postmenopozal kadınlarda oral DHEA'nun endokrin ve metabolik parametrelere olan etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada 1600 mg/gün (dörde bölünerek) oral DHEA, 6 hastaya 28 gün boyunca uygulanmış ve bunun serum DHEA, DHEAS, kolesterol, HDL, LDL ve TG düzeylerine olan etkisi

incelenmiştir. Çalışma sonunda serum kolesterol ve HDL seviyelerinde azalma olduğu gözlenmiş ($p<0.05$), TG ve LDL'de de azalma saptanmış, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmadaki HDL düzeyindeki düşüş yüksek dozda verilen (1600 mg/gün) DHEA'nun yaratmış olduğu androjenik ortama bağlanmıştır. Daha düşük dozda uygulanan DHEA'nun lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerine olumlu etkileri olabileceği vurgulanmıştır. Nitekim bizim çalışmamızda da kolesterol düzeylerinde azalma saptanmış, ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişme saptanmamıştır.

Casson ve arkadaşları (14), postmenopozal kadınlardaki fizyolojik doz oral DHEA replasmanının, immun fonksiyonların modülasyonu üzerine olan etkilerini incelemişler ve insanda DHEA'nun in-vivo olarak immunomodülatör bir etkiye yol açtığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada 11 postmenopozal hastaya 3 hafta boyunca günde 50mg DHEA tedavisi verilmiş ve 3 haftalık tedavi sonunda serum DHEA düzeyleri istatistiksel olarak plasebo grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada DHEA tedavisinin in-vitro olarak IL-6 üretimini etkilemediği, ancak plasebo grubunda IL-6 üretiminin anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 20 hastaya aynı dozda fakat 3 ay süreyle oral DHEA uygulanmıştır. Bu uygulamanın osteoporoz üzerine olan etkilerini incelediğimizde, kontrol grubunda IL-6 düzeylerinde anlamlı bir değişme saptanmazken; DHEA uyguladığımız grupta IL-6 düzeylerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

Morales ve arkadaşları (23), ileri yaştaki kadın ve erkeklere DHEA replasmanı yapmışlar ve bunun etkilerini incelemişlerdir. 13 erkek ve 17 kadına 6 hafta süreyle günde 50 mg oral DHEA vermişler ve olguların tedavi sonundaki androjen, lipid, ve apolipoprotein düzeylerini, insülin sensitivitesi, libido ve mutluluk düzeyindeki değişimlerini değerlendirmişlerdir. Yazarlar çalışmaya alınan kadınlarda HDL düzeylerinde hafif bir düşme olduğunu, insülin sensitivitesinin ve libidonun değişmediğini vurgulamışlardır. Kadın hastalardan birinde yan etki olarak yüzde tüylenme artışının olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 3 aylık te-

davi sonucunda bir hastanın yüzünde tüylenmede artış olduğu saptanmış ve HDL düzeylerinde önemli bir değişme gözlenmemiştir.

Straub ve arkadaşları (24) yaptıkları bir çalışmada serum DHEA ve DHEAS seviyeleri ile serum IL-6 düzeylerinin ters orantılı bir ilişki içinde olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ileri yaştaki hastalarda serum DHEA ve DHEAS düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı ve IL-6 düzeylerinde ise artma olduğu vurgulanmıştır. Yine bu çalışmada hücre kültürü ortamına DHEA eklenmesinin IL-6 sekresyonunu önemli derecede inhibe ettiği saptanmıştır. Bu çalışmada her iki cinsten ve her dekattan sağlıklı hastalar incelenmiş ve DHEA'nun IL-6 üzerine olan etkisi in-vitro olarak incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise postmenopozal sağlıklı kadın hastalar değerlendirilmiş ve oral DHEA replasmanının serum IL-6 düzeyi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Postmenopozal hastalarda DHEA tedavisi ile IL-6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar, literatürdeki benzer özellikteki çalışmalara benzemektedir. Çalışma süresinin daha uzun tutularak BMD sonuçlarının da değerlendirilmesinin, osteoporozda DHEA replasmanı konusunda daha yararlı bilgilere ışık tutacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Wild RA, Buchanan JR, et al. Declining adrenal androgens: an association with bone loss in aging women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; 186: 355-60.
2. Cumming C, Rebar RW, Hopper BR, Yen SSC: Evidence for an influence of the ovary in circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1069-71.
3. Taelman P, Kaufman JM, Janssens X, Vermeulen A. Persistence of increased bone resorption and possible role of dehydroepiandrosterone as a bone metabolism determinant in osteoporotic women in late postmenopause. *Maturitas* 1989; 11: 65-73.
4. Rozenberg S, Ham H, Bosson D, Peretz A, Roboyn C. Age, steroids and bone mineral content. *Maturitas* 1990; 12: 137-43.
5. Deutch S, Benjamin F, Seltzer V, et al. The correlation of serum estrogens and androgens with bone density at the late menopause. *Int J Gynaecol Obstet* 1987; 25: 217-22.
6. Johnson Jr CC, Hui SL, Witt RM, et al. Early menopausal changes in bone mass and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 905.
7. Steinberg KK, Freni-Titualler LW, DePuey EG, et al. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 533-9.
8. Nordin BEC, Robertson A, Seamark RF, et al. The relation between calcium absorption, serum dehydroepiandrosterone and vertebral mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 651-7.
9. Spector TD, Thompson PW, Perry LA, et al. The relationship between sex steroids and bone mineral content in women soon after the menopause. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 37-41.
10. Miklos S. Dehydroepiandrosterone sulphate in the diagnosis of osteoporosis. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1995; 66(3-4): 139-46.
11. Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science* 1993; 260: 626-7.
12. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Eng J Med* 1995; 332: 305-11.
13. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, et al. 17 b-Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992; 89: 883-91.
14. Casson PR, Andersen RN, Herrod HG, et al. Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1536-9.
15. Mortola JF, Yen SSC: The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol. Metab* 1990; 71: 696-704.
16. Labrie F, Diamond P, Cusan L, et al. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10): 3498-505.
17. Daynes RA, Araneo BA, Ershler WB, et al. Altered regulation of IL-6 production with normal aging: possible linkage to the age-associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative. *J Immunol* 1993; 150: 5219-30.
18. Araghi-Niknam M, Liang B, Zhang Z, et al. Modulation of immune dysfunction during murine leukaemia retrovirus infection of old mice by dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS). *Immunology* 1997; 90: 344-9.
19. Yen SS, Martin PL, Burnier AM, et al. Circulating estradiol, estrone and gonadotropin levels following the administration of orally active 17-beta-estradiol in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 518-21.
20. Laufer I, De Fazio J, Lu J, et al. Estrogen replacement by transdermal estradiol administration. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 533-40.
21. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SSC.

- The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 421-32.
- 22.Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 57-61.
- 23.Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in man and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1360-7.
- 24.Straub RH, Konecna L, Hrach S, Rothe G, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(6): 2012-7.