

Tibolone'un Postmenopozal Kadınlarda Kemik Mineral Dansitesi Üzerine Olan Etkileri

THE EFFECTS OF TIBOLONE ON BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Fatih ŞENDAĞ*, Serdar ÖZŞENER**, Mert GÖL***, Kemal ÖZTEKİN****, Onur BİLGİN****

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

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

*** Asist.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

**** Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İZMİR

Özet

Amaç: Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi amacıyla Tibolone kullanımının kemik mineral dansitesi üzerine olan etkilerinin araştırılması.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bornova, İzmir.

Materyel ve Metod: En az bir yıldır postmenopozal dönemde olan toplam 30 kadına hormon replasman tedavisi amacıyla tibolone 2.5 mg/gün başlandı. Tedavi öncesi hastalarda lomber vertebra (L1-4), femur boynu, femur trokanteri ve Ward üçgeni bölgelerinin bazal kemik mineral dansitesi değerleri ölçüldü. Tedaviye iki yıl devam edildikten sonra tekrar kemik mineral dansitometre ölçümleri yapıp, elde edilen değerler karşılaştırıldı.

Bulgular: Tibolone kullanımından 24 ay sonraki kemik mineral dansitesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmamıştır ($p>0.05$). Bununla birlikte lomber vertebral ve femur trokanterik bölge kemik mineral dansitesi değerlerinde bazal değerlere göre %1'lik artışlar, Ward üçgeni ve femur boynunda ise azalma tespit edilmiştir. Tedavi sırasında olgularda tedaviyi bıraktıracak anlamlı yan etkiler gözlenmemiştir.

Sonuç: İki yıllık tibolone tedavisinin trabeküler kemik yapısının ağırlıkta olduğu femur trokanterik ve lomber vertebral bölgelerin kemik mineral dansitesi üzerine pozitif etkisinin olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tibolone, Postmenopoz, Kemik mineral dansitesi

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:374-377

Summary

Objective: To examine the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal women.

Institution: Ege University Medical Faculty, Department of Gynecology and Obstetrics, Bornova, Izmir.

Material and Method: Tibolone was given as hormone replacement therapy (HRT) to 30 women who were at the postmenopausal period for at least one year. Basal bone mineral densities were measured at lumbar spine, trochanter, femoral neck and Ward's triangle using dual energy X ray absorptiometry. The therapy was continued for two years and then the bone mineral densities were remeasured and the results were compared.

Results: After the two year period of tibolone therapy no significant difference was detected in bone mineral density ($p>0.05$). However, a 1% increase in bone mineral density was detected at both lumbar spine and trochanteric regions. But this positive effect on bone mineral density was not observed in Ward's triangle and femoral neck regions. No significant side effects to discontinue the therapy were observed.

Conclusion: We suggest that two year period of tibolone therapy in postmenopausal women has a positive effect on bone mineral density at lumbar spine and trochanter, where more trabecular bone is present.

Key Words: Tibolone, Postmenopause, Bone mineral density

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:374-377

Hormon replasman tedavisi son yıllarda oldukça sık uygulanan tedavi yöntemlerinden biridir. Özellikle östro-

jenin menopozal semptomları azaltılması, ürogenital atrofi ve osteoporozla karşı koruyucu etkileri (1) kardiyoprotektif etkileriyle birleşmiştir (2). İlave olarak nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkilerinin olduğu (3) ve gastrointestinal sistem (4), göz (5), immün sistem (6) üzerine olan olumlu etkileri çağımızda östrojenin yerini sağlamlaştırmıştır. Bunun yanında meme kanserini arttırdığı yönündeki korkular, beklenmedik kanamalara yol açabilmesi ve siklik terapide progesteronik fazda ortaya çıkan

Geliş Tarihi: 12.01.2001

Yazışma Adresi: Dr.Fatih ŞENDAĞ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
35100, Bornova, İZMİR

premenstrüel semptomlar (7) istenmeyen yan etkileri oluşturmuştur. Bu yan etkilerinden dolayı araştırmacılar alternatif ilaç araştırmalarına yönelmiş ve bir takım yeni ilaçlar bulunmuştur. Tibolone (Livial, Organon, Hollanda), östrojenik, progestajenik ve androjenik etkileri olan ve klimakterik semptomları azaltabilen (8,9), endometrium üzerine hemen hemen hiçbir stimüle edici etkisi olmayan (10,11) sentetik bir steroiddir. Tibolone total kolesterol, trigliserit, lipoprotein (a), fibrinojen ve doku plazminojen aktivitesini azaltarak (12-14) kardiyovasküler sistemde yararlı etkiler oluşturur. Tibolone'un östrojenik özellikleri kemikler üzerinde de görülmektedir. Tibolone'un 2.5 mg/gün dozda kullanımının postmenopozal kemik kaybını azalttığı yönünde çeşitli sonuçlar vardır (15-19). Fakat optimum doz tam olarak bilinmemekte, yaş ve osteoporoz derecesiyle ilişkili görünmektedir.

Bu çalışmada en az bir yıldır postmenopozda olan 30 kadın hasta üzerinde tibolone un kemik mineral dansitesi değerleri üzerine olan etkileri, tedavi süresi göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir.

Materyel ve Metod

Bu çalışmaya Ocak 1996 ve Kasım 1998 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin menopoz bölümüne müracaat eden toplam 30 postmenopozal dönemdeki kadın alındı. Müracaat eden kadınlardan kemik mineral dansitesini menopoz dışında olumsuz etkileyecek sistemik hastalıkları olan ve cerrahi olarak menopoza girmiş olanlar alınmadı. Nedeni belirlenmeyen vaginal kanaması olanlar ve östrojen sensitif malignensi öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmediler. Çalışma grubuna alınan kadınların serum östradiol düzeyleri 30 pg/ml' nin altında ve en az bir yıllık amenore döneminde olmasına dikkat edildi. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İleri derecede obesitesi veya kaşeksisi olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca günde 5 adetten fazla sigara kullananlar çalışmaya dahil edilmediler. Kadınların hiç biri herhangi bir formda hormon replasman tedavisi (HRT) almıyorlardı.

Her bir olgu 24 aylık bir periyot süresince izleme alındı. Olgular üçer ay aralıklı periyotlar ile olabilecek yan etkinin erken belirlenmesi amacıyla kontrole çağrıldı.

Tablo 1. Çalışmaya katılan olguların demografik karakteristikleri

	ortalama	standart sapma
Yaş (yıl)	51.13	5.29
Menapoz süresi (yıl)	6.67	3.55
Menapoz yaşı (yıl)	45.43	5.84
BKI (kg/m ²)	29.98	4.91

BKI: Beden kitle indexi

Çalışmaya alınan olguların sistemik ve jinekolojik muayeneleri yapıldıktan sonra, lomber vertebra (L1-4), femur trokanteri, femur boynu ve Ward üçgeni bölgelerinin bazal kemik dansitometri ölçümleri yapıldı. Kemik mineral dansitesi (KMD) g/cm² cinsinden ölçüm değeri olarak ifade edildi. Ölçümler dual energy X-ray absorpsiyometri yöntemi kullanılarak yapıldı. Olgulara daha sonra HRT amacıyla tibolone 2.5 mg/gün (Livial, Organon) tedavisi başlandı. Hastalarda tedavinin 2. yılında tekrar aynı bölgelerden kemik mineral dansitometri ölçümleri yapıp bazal değerler ile karşılaştırıldı. Bazal değerler ile 24 ay sonra elde edilen kemik mineral dansitesi değerleri arasındaki fark SPSS programı kullanılarak student t test ile değerlendirildi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

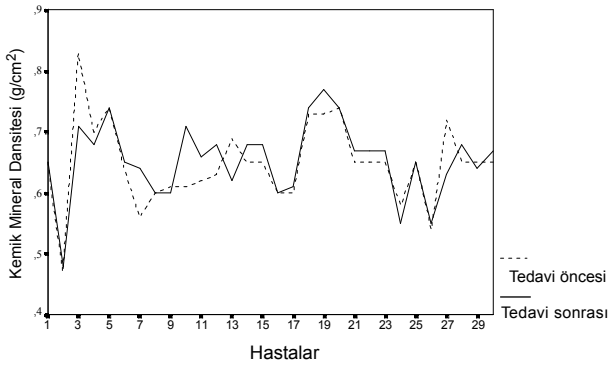
Bulgular

Tablo 1'de hastaların demografik karakteristikleri ve bazal KMD değerleri gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşı (± SD) 51 ± 5 yıl, ortalama menopoz süresi 6.6 ± 3.5 yıl idi. Tedavi öncesi kemik mineral dansitometri ölçümleriyle, tedavi sonrası kemik mineral dansitometri ölçümleri değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik mineral dansitesi değerleri sırasıyla: femur boynu için 0.75±0.075 gr/cm² ve 0.74±0.078 gr/cm²; trokanter için 0.64±0.069 gr/cm² ve 0.65±0.062 gr/cm², lomber vertebra için 0.87±0.124 gr/cm² ve 0.88±0.11 gr/cm²; Ward üçgeni için 0.61±0.12 gr/cm² ve 0.59±0.06 gr/cm². Sonuç olarak, tibolone kullanımından 24 ay sonraki kemik mineral dansitometri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (p>0.05).

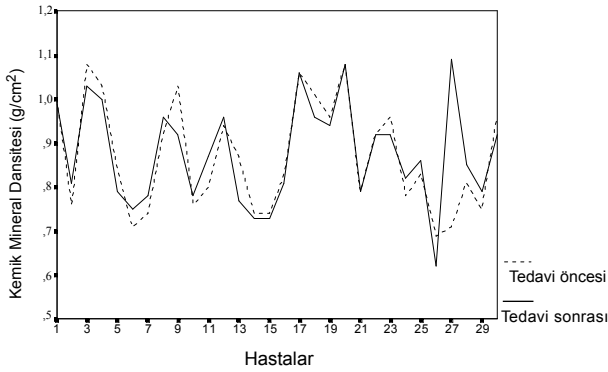
Tablo 2. Tedavi öncesi ve iki yıllık tedavi sonrası kemik mineral dansitesi değerlerinin karşılaştırılması. Değerler gr/cm² cinsindedir.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Ortalama değişim %	P (%95 CI)
Femur Boynu	0.75±0.075	0.74±0.078	-1	0.25 (-0.009; 0.032)
Trokanter	0.64±0.069	0.65±0.062	+1	0.45 (-0.022; 0.010)
Lomber vertebra	0.87±0.124	0.88±0.11	+1	0.66 (-0.038; 0.024)
Ward üçgeni	0.61±0.12	0.59±0.06	-2	0.1 (-0.004; 0.042)

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 1. Tedavi sonrası femur trokanterik bölgedeki kemik mineral dansitesi değerlerinde görülen değişiklikler.



Şekil 2. Tedavi sonrası lomber vertebral bölgedeki kemik mineral dansitesi değerlerinde görülen değişiklikler.

Lomber vertebra (L1-4) ve femur trokanterik bölgede tedavi öncesine göre 2 yıllık tedavi sonrası kemik mineral dansitesi değerlerinde %1'lik artış saptanmıştır (Şekil 1 ve 2). Bu olumlu gelişmeye karşın Ward üçgeninde ve femur boynunda kemik mineral dansitesinde sırasıyla %2 ve %1'lik azalmalar saptanmıştır; fakat yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$). İstenmeyen etki olarak yalnızca 5 vakada lekelenme tarzında vajinal kanama görülmüştür. Bu kanamaların hepsi tedavinin ilk altı ayı içerisinde meydana gelmiştir ve hastaların tedaviyi bırakmalarına neden olmamıştır.

Tartışma

Tibolone'un 2.5 mg/gün dozda kemik koruyucu etkisi ilk defa 1980 de Lindsay (15) tarafından bildirilmiştir. O zamandan bugüne kadar pek çok çalışma tibolone'un kemik koruyucu etkisini desteklemiştir (19-21). Bu çalışmaların çoğunda tibolone konvansiyonel HRT ile karşılaştırılmış ve kemik mineral dansitesinde östrojen tarafından indüklenene benzer oranda artış bildirmişlerdir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda tibolone'un kemik koruyucu etkisinin östrojen reseptörlerine bağlanarak olduğu belirtilmiştir (22).

Lippuner ve ark. (21) ve Rymer ve ark. (19) tibolone kullanan hastalarda lomber vertebra kemik mineral dansitesinde %2 ve %2.5 artış ve kontrol grubunda %3.4 ve %2.9 azalma bildirmişlerdir. Beardsworth ve ark. (23) ise 2 yıllık tibolone tedavisi sonrası lomber vertebra kemik mineral dansitesinde bazal değerlere göre %3.2 artış ve fakat kontrol grubunda %1.4 azalma bildirmişlerdir. Kortikal kemik yapısının daha fazla olduğu femur boynunda Lippuner ve ark. (21) %2.8 artış, Rymer ve ark. (19) %3.5 artış bildirirken Beardsworth ve ark. (23) yaptıkları çalışmada tibolone tedavisi ile femur boynu kemik mineral dansitesinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik bildirmişlerdir. Aynı şekilde kortikal kemik yapısının daha fazla olduğu Ward üçgeni kemik mineral dansitesinde de Beardsworth ve ark. (23) istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Bu veriler trabeküler kemiğin kortikal kemiğin zararına olarak korunduğunu göstermektedir. Gerçekten de, tibolone ile tedavi edilen östrojen eksikliği olan ratlarda femoral diafizden bükülmeye olan direnci sadece %10 artarken, vertebra cisminin kompresyon direnci %60 artmıştır (24). Ayrıca femur kırıkları spinal kırıklara göre daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Oysa tedavi ajanlarının periferik iskelet sistemindeki kemik kaybını önleme etkisi vertebralardaki kemik kaybını önleme etkisinden daha az bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, 2 yıllık tibolone tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte trabeküler kemik yapısının ağırlıkta olduğu lomber ve femur trokanterik bölge kemik mineral dansitesinde %1'lik artışlar söz konusu iken, kortikal kemik komponentinin daha fazla olduğu femur boynu ve Ward üçgeninde herhangi bir artış saptanmamıştır. Aksine femur boynu kemik mineral dansitesinde %1'lik, Ward üçgeninde %2'lik azalma tespit edilmiştir.

Bjarnason ve ark. (20) 10 yıldan daha fazla süredir menopozda olan 91 hastada iki ayrı dozda 2 yıllık tibolone tedavisinin kemik mineral dansitesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. 1.25 mg/gün dozunda kullanıldığında vertebra kemik mineral dansitesinde %5.9, 2.5 mg/gün dozunda ise %5.1 artış saptamışlardır. Sonuçta, 2 yıllık tibolone tedavisinin vertebra kemik mineral dansitesini artırdığını ve hem 1.25 mg/gün hem de 2.5 mg/gün dozlarının benzer oranda etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.

Önemli olan bir nokta da, kemiklerin korunması ve kırıkların önlenmesi için HRT'nin ve diğer antirezorptif ajanların uzun süre kullanılmalarının gerekli olduğunun unutulmamasıdır. Yani postmenopozal kemik kaybının önlenmesi ve osteoporozun yeterli tedavisi için uzun dönem tedavi ve hastanın bu tedaviye uyumu gereklidir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda etkili bir tedavi için en az 5 yıl süreli bir tedaviye ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.

(25). Belki de bu sebepten dolayıdır ki, bizim çalışmamızda 2 yıllık tedavi ile kemik mineral dansitesinde çok belirgin olmayan bir artış saptanmıştır.

Daha uzun süreli tibolone kullanımının kemik mineral dansitesi değerlerinde artış ile sonuçlanabileceği kanısındayız ve bu konuda iki yıldan daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İki yılın sonunda kemik mineral dansitesi değerlerinde bir artış eğiliminin meydana geldiği ve daha önce yapılan çalışmalarda tibolone kullanmayan kontrol gruplarında KMD de azalma olduğu göz önünde bulundurulursa, tibolone un KMD üzerine pozitif etkisinin olduğu söylenebilir. Fakat tibolone un KMD değerlerini artırıcı etkisinin iki yıldan daha uzun bir dönemde geliştiğini düşünmekteyiz. Özellikle tedavinin ilk aylarında görülen vaginal kanama diğer çalışmalarla benzer oranda görülmüştür (20).

Sonuç olarak; iki yıllık tibolone tedavisinin, trabeküler kemik yapısının ağırlıkta olduğu femur trokanterik ve lomber vertebra bölgelerinde kemik mineral dansitesi üzerine pozitif etkisinin olduğunu ancak kortikal kemik komponenti daha fazla olan Ward üçgeni ve femur boynunda böyle bir etkisinin olmadığını tespit ettik. Kemik mineral dansitometri değerlerinde iki yıllık periyotta görülen bu minimal artış, tibolone un kemik koruyucu etkisinin iki yılda başladığını, fakat belirgin etkisinin daha uzun dönemde oluşacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Lindsay R, Hart DM, Aitken Jm, MacDonald EB, Anderson JB, Clarke AC. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. *Lancet* 1976; 1: 1038-41.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1992; 81:3829-38.
- Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al. Effect of oestrogen during menopause at risk and age of onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-32.
- Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996; 73:1431-35.
- Hales AM, Chamberlain CG, Murphy CR, McAvoy JW. Oestrogen protects lenses against cataract induced by transforming growth factor beta. *J Exp Med* 1997; 185: 273-80.
- Paavonen T. Hormonal regulation of immune responses. *Ann Med* 1994; 26: 255-8.
- Purdie DW, Steel SA, Howey S, Doherty SM. The technical and logistical feasibility of population densitometry using DXA and directed HRT intervention: a two-year prospective study. *Osteoporosis Int* 1996; 11: 31-6.
- Kicovic PM, Cortes - Prieto, Luisi M, Milojevic S, Franchi F. Placebo - controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. *Reproduction* 1982; 6:81-91.
- Crona N, Samsioe G, Lindberg U-B, Silfverstolpe G. Treatment of climacteric complaints with ORG OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo. *Maturitas* 1998; 9:303-8.
- Punnonen R, Liukko P, Cortes-Prieto J, et al. Multicentre study of effects of Org OD 14 on endometrium, vaginal cytology and cervical mucus in postmenopausal and oophorectomized women. *Maturitas* 1984; 5:281-6.
- Genazzani AR, Benedek - Jaszmann LJ, Hart DM, et al. Org OD 14 and the endometrium. *Maturitas* 1991; 13:243-51.
- Kloosterboer HJ, Benedek - Jaszmann LJ, Kicovic PM. Long term effects of Org OD 14 on lipid metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1990; 12: 37-42.
- Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC. Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein (a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 259-62.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Coelingh Bennink HJT, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1752-56.
- Lindsay R, Hart DM, Krasewski A. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 1980; 280:1207-09.
- Fogelman I, Bessent RG, Smith ML, Hart DM, Lindsay T. Assessment of synthetic steroid (Org OD 14): effect on skeletal metabolism by 24-h whole body retention of diphosphonate. *Maturitas* 1981; 3:265-9.
- Netelenbos JC, Siregar - Emck MT, Schot LP, van Ginkel FC, Lips P, Leeuwenkamp OR Short- term effects of org OD 14 and 17- β -estradiol on bone and lipid metabolism in early postmenopausal women. *Maturitas* 1991; 13:137-49.
- Geusens P, Dequeker J, Giegelen J, et al. Non-linear increase of vertebral density by a synthetic steroid (Org OD 14) in established osteoporosis. *Maturitas* 1991; 13: 155-62.
- Rymer J, Chapman MG, Fogelman I. Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1994; 4:314-9.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late post menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419-22.
- Lippuner K, Haenggi W, Birkhauser MH, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional per oral or transdermal hormone replacement therapy with 17 β oestradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806-12.
- Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. The protective effect of tibolone on ovariectomy induced bone loss is blocked by an anti-oestrogen. *Proceedings of the first Amsterdam Menopause Symposium, April 1-3, 1998.*
- Beardsworth SA, Kearney CE, Purdie DW. Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone : a two - year randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:678-83.
- Ederveen AGH, Spanjers CPM, Quaijtaal JHM, Kloosterboer HJ. Biomechanical properties of cortical and trabecular bone after tibolone or EE treatment of mature ovariectomised rats. *Osteoporosis Int* 1996; 6 (Suppl 1): 210.
- Etinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102:319-24.