

# Postmenopozal Olgularda Transdermal Östrojen Replasman Tedavisi Seçeneklerinin Metabolik Etkilerinin Karşılaştırılması<sup>1</sup>

## COMPARISON OF THE METABOLIC CONSEQUENCES OF TRANSDERMAL ESTRADIOL REPLACEMENT THERAPY ALTERNATIVES IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS

Asuman ERTEN\*, Yasemin TAŞCI\*, Eray ÇALIŞKAN\*, Burcu AYKAN\*\*, Ali HABERAL\*\*\*

\* Uz.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

\*\* Asis.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

\*\*\*Doç.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Hormon replasman tedavisi uygulanan postmenopozal olgularda transdermal östradiol jel ile östradiol salgılayan patch şeklindeki östrojen replasman tedavisi seçeneklerinin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi.

**Materyal ve Metod:** Hormon replasman tedavisi planlanan 62 postmenopozal kadın çalışmaya dahil edilerek bir yıl süre ile randomize olarak yarısına transdermal östradiol jel (3x 0.5 mg/gün, Estreva®), diğer yarısına da transdermal patch (50 µg östradiol / 24 saat, Estraderm TTS®) şeklinde östrojen replasman tedavisi uygulandı. Tedaviye her ayın son 12 günü, günde 200 mg doğal mikronize progesteron (Progestan ®) eklendi. En az altı ay süreyle uygulanan tedavinin üçüncü ve altıncı ayında ilaçların klinik semptomlar, endometrium kalınlığı, hormon profili, lipid metabolizması (HDL, LDL, trigliserid, kolesterol) ve karaciğer enzimleri (AST, ALT) üzerine olan etkileri ve ilaca bağlı sorunlar, kullanım kolaylığı ve hasta memnuniyeti araştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grupta olguların ortalama yaşları, menopoz süreleri ve daha önce hormonal tedavi kullanma oranları benzerdi. İlaça bağlı yan etki (lokal deri reaksiyonu) gelişen olgu sayısı patch kullanılan grupta istatistiksel anlamlı oranda fazla bulundu (Jel kullanılan grupta %29, n=9 ve patch kullanılan grupta %67, n=21; p=0.002). Her iki grupta bazal FSH ve LH değerlerinde üçüncü ayda ve altıncı ayda bazal değerlere göre kademeli ve anlamlı düşüş olduğu, östradiol seviyelerinin ise bazal değerlere göre kademeli ve anlamlı olarak yükseldiği saptandı (p<0.001). Her iki grupta bazal değerler ile altıncı ayda ölçülen değerler karşılaştırıldığında HDL seviyelerindeki artış anlamlı idi (Jel grubu için p<0.001 ve patch grubu için p=0.004). Jel grubunda diğer lipid profili parametrelerinde bazal değerlere göre altıncı ayda istatistiksel anlamlı düşüş saptanırken, patch grubunda LDL seviyelerinde anlamlı düşme izlenmedi. Jel grubunda bazal değerlere göre üçüncü ay ALT değerinde anlamlı düşüş saptanırken, AST düzeylerinde her iki grupta anlamlı değişme saptanmadı (Jel grubunda ALT için p=0.006).

**Sonuç:** Patch ve jel şeklinde uygulanan tedavilerin her ikisi de benzer metabolik etkinlikte yöntemler olmasına karşın jel şeklindeki tedavide hasta memnuniyetini ve tedaviyi bırakma oranını etkileyen bir faktör olan lokal deri reaksiyonu daha az görülür. Jel şeklindeki tedavinin kullanımı daha kolaydır ve tedaviden hasta memnuniyeti daha fazladır.

**Anahtar Kelimeler:** Transdermal östradiol, Lokal deri reaksiyonu, Metabolik etkiler.

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:217-222

### Summary

**Objective:** To compare the efficacy and safety of alternatives of hormone replacement therapy in the form of transdermal estradiol gel or patch in postmenopausal women.

**Institution:** SSK Ankara Maternity Women's Health Teaching Hospital.

**Materials and Methods:** Sixty-two postmenopausal women who were planned to receive hormone replacement therapy were included in the study. Thirty-one women were given transdermal estradiol gel (3x 0.5 mg/ day, Estreva ®), the other half received transdermal estradiol patch (0.05 mg/day, Estraderm ®) for one year. All patients received an additional micronized progesterone (200 mg/ day, Progestan ®) daily during the last 12 days of the treatment cycle. The effect of this therapy on clinical symptoms, endometrial thickness, hormonal profile, lipid metabolism and liver function tests were evaluated in the third and sixth months and compared with the basal values. Patient pleasure and problems related with the use of patch or gel form were also questioned in both groups.

**Results:** Mean age of women, duration of menopause and incidence of previous hormone replacement therapy use were similar in both groups. Percentage of women who had a local skin reaction were higher in the transdermal patch group (29% in the gel group, 67% in the patch group; p=0.002). In both groups, there was a gradual and statistically significant decrease in FSH and LH levels in the third and sixth months of therapy compared with the basal levels, while the estradiol and HDL levels increased (p<0.001; for patch group HDL levels p=0.004). Remaining lipid profile parameters in the sixth month in the transdermal gel group decreased significantly compared with the basal levels. There was a significant decrease in the third month ALT level compared with the basal level, while AST levels didn't change throughout the study period in both groups (p=0.006).

**Conclusion:** Transdermal estradiol therapy in the form of patch or gel are similar in efficacy, however transdermal estradiol gel has a lower rate of local skin reaction, is easier to apply with more patient pleasure.

**Key Words:** Transdermal estradiol, Local skin reaction, Metabolical changes.

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:217-222

Ülkemizde kadınlarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, koroner hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite oranlarının diğer Avrupa ülkelerinde yaşayan kadınlara göre ve rölatif olarak da Türk erkeklerine göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (1,2). Özellikle de postmenopozal kadınlarda önemli ölüm nedenlerinden biri olduğu bilinen kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin yaklaşık yarısının lipid profili ve endotelial fonksiyonlar üzerine olan etkileri nedeniyle, hormon replasman tedavisi uygulaması ile önlenemediği bilinmektedir (3). Bu nedenle, kısa dönemde menopozal semptomların giderilmesinde, uzun dönemde ise iskelet sisteminin korunmasında östrojenin peroral ya da parenteral yol ile tek başına veya endikasyonu olan olgularda progesteron ile birlikte verilmesi günümüzde yaygın olarak kullanılan bir uygulamadır (4). Tedaviye progesteron eklenmesi, progesteronun tipine ve uygulama dozuna bağlı olarak östrojenin lipidler üzerine olan yararlı etkilerini azaltabilmektedir (5,6). Yapılan çalışmalarda doğal progesteronun ya da didrogesteronun bu tarz bir etkisi olduğu gösterilememiştir (7,8).

Peroral kullanımda, östradiolün büyük bir bölümü biyolojik olarak daha az aktif olan östrona dönüşmektedir ve presistemik metabolizma ile konjüge olmaktadır (4). Transdermal uygulamada ise, karaciğerden ilk geçiş etkisi görülmediğinden premenopozal düzeylere benzer östron / östradiol oranları sağlanmaktadır (9). Ayrıca, transdermal uygulamada, hepatik protein sentezi etkilenmediğinden hipertansiyon ve koagülasyon bozukluğu gibi peroral uygulamada görülebilen istenmeyen etkiler görülmemektedir (9). Bu nedenle safra kesesi hastalığı, hipertansiyonu ve migreni olan olgularda, hipertriglisidemi olgularında ve sigara içenlerde transdermal patch ya da jel tarzı uygulamalar tercih edilmektedir (9).

Transdermal östradiol salgılayan patch sisteminden günlük 25-100 µgr östradiol salınır, patch 3-4 günde bir ya da haftada bir kere değiştirilir. Flakon şeklinde sunulan östradiol jelin ise içeriğinde östradiol hemihidrat (0.10325 gram) ve ethanol bulunmaktadır. Flakonun her pompalanmasında 0.5 mg östradiole karşılık gelen 0.5 gram jel flakondan serbestleşmektedir.

Sunulan çalışmada, aynı coğrafyada ikamet eden postmenopozal dönemdeki kadınlara bir yıl süre ile benzer miktarda östradiol salınan jel ve patch şeklindeki transdermal sistemler uygulandı ve iki uygulama şekli hormon düzeyleri, lipid profili ve karaciğer enzimleri üzerine olan etkileri, ilaca bağlı hasta memnuniyeti ve yan etki oranları yönünden karşılaştırıldı.

### Materyal ve Metod

Serum follikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyi 40 IU/l'nin üstünde olan ya da bir yıldan uzun süredir

amenoresi olan, klimakterik semptomları sebebiyle hormon replasman tedavisi (HRT) planlanan, östrojen tedavisi için herhangi bir kontrendikasyonu bulunmayan (karaciğer ya da böbrek hastalığı, tromboz için risk faktörlerinin varlığı, genital kanserler ya da meme kanseri hikayesi), daha önce HRT kullanmamış ya da bir yıldan daha uzun süre ile hormonal tedaviye ara vermiş 62 adet spontan menopoz olgusu randomize olarak seçilerek iki gruba ayrıldı. Otuzbir olgu içeren birinci gruba östradiol jel, aynı sayıda olgu içeren ikinci gruba östradiol salgılayan patch şeklinde hormon replasman tedavisi uygulandı. Tüm olgular için her ayın son 12 günü günde 200 mg doğal mikronize progesteron (Progestan®, Koçak İlaç A.Ş., İstanbul) tedaviye eklendi. Kullanılan östradiol jel (Estreva®, Theramex, Laboratoire Theramex, Monaco) dozajlama için bir pompa sistemi içeren 50 gramlık flakonlar şeklinde sunulmakta idi. Üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda flakonun üç kez pompalanması ile elde edilen miktar kadar jel (3x 0.5 mg östradiol) her gün gluteal bölge, abdomen ve bacakların iç yüzü olmak üzere yaklaşık 700 cm<sup>2</sup> büyüklüğünde bir alana uygulandı. Kullanılan rezervuar tipi 4 mg'lık patchden (Estraderm TTS®, Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre) günde 50 µgr östradiol salgılanıyordu. Hasta tarafından gluteal bölgeye uygulanan patch haftada iki kez değiştirildi. Tüm hastalar ilaçları saklama koşulları, uygulama tekniği, uygulama sıklığı, ilacın emilimini etkileyen faktörler (kullanılan diğer kremler ve yıkanma sıklığı), uygulama bölgesi ile ilgili faktörler (soyulma, lokal deri reaksiyonları ve yapışmada sorunlar), hipoöstrojenizm bulguları (sıcak basması, vajinal kuruluk) ve hiperöstrojenizm bulguları (mastalji ve vücutta ödem) konusunda detaylı bilgilendirildi.

Tedavi öncesi hasta yaşı, menopoz süresi, hastanın başvuru şikayeti, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların varlığı, sigara kullanımı, daha önce kullanılan HRT rejimi ve tedavi süresi sorgulandı, hastaların vücut kitle indeksleri kg/m<sup>2</sup> formülünden hesaplandı. Tedavi öncesinde, tedavinin üçüncü ayında ve tedavinin altıncı ayında FSH, lüteinize edici hormon (LH), östradiol (E2), kolesterol, trigliserid, düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL), yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein (HDL), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ölçüldü. FSH ve LH ölçümü için immünoflorometrik yöntem kullanıldı. Östradiol radyoimmünojenik yöntemle ölçüldü. Tedavi öncesi dönemde ve tedavinin altıncı ayında biyokimyasal parametreleri değerlendirmek için 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 07.00-09.00 arasında EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri kullanıldı. Lipid çalışması için kan örnekleri progesteron uygulamasının son dört günü içinde toplandı ve santrifüje edildi. Total plazma kolesterol ve trigliseridler enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü. LDL kolesterol Friedewald formülü ile hesaplandı. Karaciğer enzimleri tedavi öncesinde ve tedavinin üçüncü ayında

rutin laboratuvar metodları ile ölçüldü. Tedaviye endometriyumun cevabı, sıfıncı ve altıncı aylarda transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlık ölçülerek değerlendirildi (5-0 endovajinal probe, Aloka, Japonya).

Tedavinin üçüncü ayında ve altıncı ayında tüm olgular sıcak basmaları, vajinal kuruluk, terleme, uykusuzluk, depresyon, ödem ve mastalji yönünden sorgulandı. Hastalardan var olan semptomları hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflamaları istendi ve sonuçlar kaydedildi. Tedavi süresince ciltte oluşan eritem, soyulma, kaşınma ve lekelenmeler lokal cilt reaksiyonu olarak değerlendirilerek kaydedildi. İlaçla ilgili yapıştırma ya da uygulamada zorluklar, düzensiz kullanım ve uygulama hataları sorgulandı. Altı aylık tedavi sonrası hasta memnuniyeti ve tedaviye devam oranları araştırıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 10.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Devamlı değişkenler ortalama ve standart deviasyon olarak sunuldu. Sınıflandırılmış değişkenler seviye ve yüzde olarak sunuldu. Gruplar arasında devamlı değişkenlerin dağılımı student-t testi ile karşılaştırıldı. Sınıflandırılmış verilerin dağılımı ise ki-kare testi ile değerlendirildi

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşı jel grubunda  $55.2 \pm 6.8$ ; patch grubunda  $54 \pm 4$  idi. Jel grubundaki olguların BMI (kg/m<sup>2</sup>) değeri  $28.5 \pm 3.6$  iken patch grubunda bu değer  $28.6 \pm 5$  idi. Her iki grupta olgulara ait yaş ve BMI değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0.4$  ve  $p=0.9$ ). Her iki gruptaki olgulara ait menopoza yaşı, menopoza süresi (yıl), sigara kullanımı, sistemik hastalıkların varlığı (diabet ve hipertansiyon), daha önceden HRT kullanımı gibi diğer demografik veriler de benzerdi. Demografik verilerin gruplara göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Lokal deri reaksiyonu gelişen olgu sayısı patch grubunda istatistiksel anlamlı oranda fazla bulundu (Jel kullanan grupta %6.4, n=2 ve patch kullanan grupta %51.6, n=16;  $p<0.001$ ). Gruplar arasında hipöstrojenizm bulgularının görülme sıklığı benzerdi ( $p=0.6$ ). Jel grubunda üç olgu orta derecede vajinal kuruluktan (%9.6), bir olgu da hafif düzeyde sıcak basmasından (%3.2) yakınırken, patch grubunda üç olgu hafif dereceli vajinal kuruluktan şikayet etti (%9.6). Patch kullanılan grupta bir olguda hafif derecede mastalji olduğu kaydedildi (%3.2). Tedaviyi bırakma oranlarının gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermediği bulundu ( $p=0.2$ ). Olguların tedaviden memnuniyeti jel tipi tedavi uygulanan olgularda anlamlı ölçüde yüksekti (Jel kullanan grupta %71, n=22/31; patch kullanan grupta %32, n=10/31;  $p=0.002$ ). İlaç kullanımı sırasında görülen problemlerin gruplara göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Demografik verilerin gruplara göre dağılımı (ortalama  $\pm$  SD)

Değişken	Jel (n=31)	Patch (n=31)	p
Yaş	$55.2 \pm 6.8$	$54 \pm 4$	0.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$28.5 \pm 3.6$	$28.6 \pm 5$	0.9
Menopoz yaşı	$49.2 \pm 5.7$	$47.7 \pm 4.8$	0.2
Menopoz süresi (yıl)	$6 \pm 5.9$ (6-20)	$5 \pm 4.2$ (6-21)	0.4
Sigara kullanımı	5 (%16.1)	6 (%19.2)	0.7
Diabetes mellitus	4 (%12.9)	7 (%22.7)	0.3
Hipertansiyon	12 (%38.8)	10 (%32.3)	0.5
Önceden HRT kullanımı	5 (%16.1)	4 (%12.9)	0.7
Önceden HRT kullanım süresi (ay)	$7.2 \pm 4.3$	$8 \pm 5.1$	0.5

BMI: Vücut-kitle indeksi

HRT: Hormon replasman tedavisi

**Tablo 2.** İlaç kullanımı sırasında görülen problemler

Problem	Jel (n=31)	Patch (n=31)	p
Düzensiz kullanım	-	%6.4 (n=2)	0.1
Uygulama hatası	%6.4 (n=2)	%3.2 (n=1)	0.5
Lokal deri reaksiyonu	%6.4 (n=2)	%51.6 (n=16)	< 0.001*
Uygulamada sorun	-	%16.1 (n=5)	0.02*
Hipöstrojenizm bulguları	%12.9 (n=4)	%9.6 (n=3)	0.6
Tedaviyi bırakma	%6.4 (n=2)	%16.1 (n=5)	0.2
Tedaviden memnuniyet	%71 (n=22)	%32 (n=10)	0.002*

\*: İstatistiksel anlamlı fark ( $p<0.05$ ).

Her iki grupta bazal FSH ve LH değerlerine göre üçüncü ay değerlerinde ve altıncı ay değerlerinde kademeli ve anlamlı düşüş olduğu, östradiol seviyelerinin ise bazal değerlere göre kademeli ve anlamlı olarak yükseldiği saptandı. Her iki grupta bazal değerler ile altıncı ayda ölçülen değerler karşılaştırıldığında HDL seviyelerindeki artış anlamlı bulundu (Jel grubu için  $p < 0.001$ , patch grubu için  $p= 0.004$ ). İki grup arasında tedavi öncesinde ve tedavinin altıncı ayında ölçülen HDL değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Gruplar arası  $p= 0.08$ ). Jel grubunda diğer lipid profili parametrelerinde bazal değerlere göre altıncı ayda anlamlı düşüş saptanırken, patch grubunda tedavi öncesinde ve tedavinin altıncı ayında ölçülen LDL değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (LDL için patch grubunda grup içi  $p= 0.06$ ). Jel grubunda bazal değerlere göre üçüncü ay ALT değerinde anlamlı düşüş saptandı (Jel grubu için  $p=0.006$ , gruplar arası  $p=0.5$ ). Her iki grupta AST değerlerinde tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında ölçülen değerler benzerdi (Jel grubunda  $p=0.06$ , patch grubunda  $p=0.1$ , gruplar arası  $p=0.1$ ). Her iki grupta tedavi öncesinde ve tedavinin altıncı ayında ölçülen endometrial kalınlık değerleri arasında anlamlı fark yoktu (Jel grubu için  $p=0.2$ ,

**Tablo 3.** Hormon düzeyleri ve ultrasonografik bulguların gruplara göre dağılımı (ortalama ± SD)

Değişken	Jel grubu (n=31)				Patch grubu (n=31)				Gruplar arası p
	ÖLÇÜM ZAMANI				ÖLÇÜM ZAMANI				
	Bazal	3.ay	6.ay	Grup içi p	Bazal	3.ay	6.ay	Grup içi p	
FSH (U/L)	69.6 ± 23.8	47.7 ± 13.7	22.7 ± 8.6	<0.001*	71.4 ± 26.3	50.9 ± 17.3	25.9 ± 11.4	<0.001*	0.4
LH (U/L)	50.7 ± 23.5	36.7 ± 16.4	17.3 ± 11.8	<0.001*	46.8 ± 20.6	36.1 ± 17.5	19.4 ± 8.9	<0.001*	0.8
E2 (pg/ml)	16.8 ± 10.9	31.9 ± 13.3	66.8 ± 16.4	<0.001*	12.9 ± 9.1	30.6 ± 12.7	76 ± 35.4	<0.001*	0.7
Endometrial kalınlık (mm)	3.7 ± 1.4	-	4.1 ± 1.1	0.2	3.4 ± 1.7	-	3.8 ± 1.9	0.3	0.4

\*: İstatistiksel anlamlı fark (p<0.05).

**Tablo 4.** Biyokimyasal bulguların gruplara göre dağılımı (ortalama ± SD)

Değişken	Jel grubu (n=31)				Patch grubu (n=31)				Gruplar arası p
	ÖLÇÜM ZAMANI				ÖLÇÜM ZAMANI				
	Bazal	3.ay	6.ay	Grup içi p	Bazal	3.ay	6.ay	Grup içi p	
0.6	215.8 ± 42.3	-	204.5 ± 39	0.002*	220.7 ± 44.3	-	209.7 ± 44.1	0.003*	
Trigliserid	128.5 ± 58.4	-	119.2 ± 57.4	0.1	177.5 ± 81.6	-	164.2 ± 72.6	0.02*	0.007*
LDL	135.8 ± 32.9	-	120.6 ± 31.1	<0.001*	137.5 ± 34.2	-	131.3 ± 35.8	0.06	0.4
HDL	49.6 ± 9.4	-	56.1 ± 8.4	<0.001*	46.2 ± 11.3	-	55.5 ± 10.2	0.004*	0.08
AST	27.2 ± 9.2	25.4 ± 8.7	-	0.06	24.7 ± 4.8	23.2 ± 6.2	-	0.1	0.1
ALT	26.1 ± 11.2	23.5 ± 10.7	-	0.006*	23.4 ± 8.3	23.2 ± 9.4	-	0.3	0.4

\*: İstatistiksel anlamlı fark (p<0.05).

LDL: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein.

HDL: Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz.

patch grubu için p=0.3, gruplar arası p=0.4). Hormon düzeyleri ve ultrasonografik bulguların gruplara göre dağılımı Tablo 3’de görülmektedir.

Biyokimyasal parametrelerin gruplara göre dağılımı ise Tablo 4’de görülmektedir.

### Tartışma

Transdermal östrojen tedavisi, oral östrojen tedavisine alternatif olarak en sık kullanılan tedavi şekillerindedir (10). Ancak transdermal patch sisteminde lokal deri reaksiyonu sık karşılaşılan bir sorundur. Jarvinen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmanın sonucunda postmenopozal olgularda günlük 25-100 µgr östradiol salgılayan transdermal patch sistemi güvenilir ve etkili bulunmasına karşın deri reaksiyonu gibi yan etkilere ve uygulamadaki sorunlara bağlı ilk bir yıl içinde tedaviyi bırakma oranı %25 olarak belirtilmektedir (11). Sunulan çalışmada bir yıl içinde tedaviyi bırakma oranı patch grubunda %16.1 (n=5) ve jel grubunda %6.4 (n=2) olarak bulundu, bu çalışma için iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildi. Ancak tedaviden memnuniyet

oranı östradiol jel grubunda anlamlı oranda fazla idi (Jel kullanılan grupta %71, n=22; patch kullanılan grupta %32, n=10; p=0.002).

Çeşitli yayınlarda patch kullanımına bağlı lokal deri reaksiyonu gelişme sıklığının, iklim ve cilt tipi ile değişmekle birlikte, minimal ile %78 arasında değişen oranlarda olduğu belirtilmektedir (10,12,13). Sunulan çalışmada patch kullanan grupta deri reaksiyonu oranı %51.6 iken (n=16), jel kullanan grupta %6.4 idi (n=2) ve iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı idi (p< 0.001). Bu sonuçlar Hirvonen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmadaki sonuçlarla benzerdir, ancak o çalışmada tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür (%7) ve her iki grupta tedaviden hasta memnuniyeti benzer olarak bulunmuştur (10). Brezilya’dan Alves ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deri reaksiyonu gelişme riskinin tropikal iklime sahip coğrafyalarda daha fazla olduğu ve bu özelliğe sahip Brezilya’da oranın %54.2 (n=13/24) olduğu belirtilmektedir (14).

Sub-tropikal ülkelerden yapılan çalışmalarda patch kullanımı ile ilgili bir diğer önemli problemin yapıştırma-

daki sorunlar olduğu belirtilmektedir (12-15). Benzer şekilde patch kullanan olgularımızın %16'sı (n=5/31), özellikle yüzme ya da banyo yapma esnasında karşılaştıkları yapışma probleminden şikayetçi olduklarını belirtmişlerdir. Çeşitli yayınlarda yapışmadaki sorunlar ve deri reaksiyonu sıklığının oklüziv bir membran ve alkol içeren matriks tipi patch sistemlerinde rezervuar tipi patch sistemlerine göre daha az görüldüğü belirtilmektedir (14,16).

Sunulan seride uygulama tekniği ile ilişkili sorunlar jel kullanan grupta %6 oranında, patch kullanan grupta %3 oranında görülmüştür ve iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildir. Alves ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise jel grubunda uygulama tekniğinden kaynaklanan problemler belirgin ölçüde fazla bulunmuştur (14).

Sunulan çalışmada iki grup arasında serum E2 düzeyleri ve hipoöstrojenizm bulgularının görülme sıklığı benzer olarak bulundu. Alves ve arkadaşlarının çalışmasında patch grubunda serum E2 düzeylerinin jel grubuna göre daha düşük bulunduğu belirtilmektedir (14). Hirvonen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde jel grubunda serum östradiol seviyeleri patch grubundaki olgulara göre iki kat daha yüksek bulunmuştur (10). Ancak her iki çalışmada iki grup arasında hipoöstrojenizm bulgularının sıklığı açısından anlamlı fark izlenmediğinden, bu farkın sebebi kan örnekleme zamanlarında standardizasyon sağlanamamasına bağlanmaktadır.

Transdermal östrojenlerin lipid profili üzerine olan etkilerini araştıran birçok çalışmanın özeti, altı aylık tedavi ile LDL kolesterolde %10-12 oranında düşme olduğu, HDL kolesterol seviyesinde %25'i aşmayan bir yükselme olduğu ve trigliserid düzeyinin çoğu kez değişmeden kaldığı şeklindedir (17,18). Yapılan çalışmalarda transdermal sistemlerin karaciğer metabolizması üzerine olan etkilerinin minimal olması sebebiyle, trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı değişmeye neden olmadıkları bulunmuştur (18). Sunulan seride jel ve patch uygulanan grupta altıncı ay LDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı düşüş olduğu izlendi, ancak iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. Patch kullanan olgularda trigliserid düzeylerinde tedavi öncesine göre tedavinin altıncı ayında istatistiksel anlamlı düşme saptanırken, jel kullanılan grupta tedavi ile trigliserid düzeylerinde anlamlı değişim olmadığı görüldü. Karjalainen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada peroral ve transdermal jel tipi tedavilerin serum lipidleri üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır (18). Bu çalışmada sonuç olarak, LDL kolesterol düzeylerindeki değişikliklerin kan östradiol düzeylerindeki artış ile korele olduğu bulunmuştur ve jel kullanılan grupta tedavi ile HDL düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı belirtilmektedir (18). Sunulan seride

ise hem jel, hem de patch kullanılan grupta HDL kolesterol düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı oranda artmış olarak izlendi. Sunulan verilerle ilgili değerlendirme yapılırken dikkat edilmesi gereken nokta bizim serimizde her iki grupta da hastaların %13-16'sının geçmişte peroral östrojen tedavisi kullanmış olmasıdır. Bu oran diğer çalışmalara ait veriler değerlendirilirken de dikkate alınmalıdır. Örneğin olgularının %87'si daha önceden östrojen tedavisi kullanan bir seride hem jel, hem de patch kullanılan olgularda serum HDL ve trigliserid düzeylerinin tedavi ile değişmediği bulunmuştur (10). Östrojen tedavisine progesteron eklenmesinin östrojenin lipidler üzerine olan yararlı etkilerini azaltacağı bilinmesine karşın yapılan birçok çalışmada bizim kullandığımız şekilde doğal progesteronun ve non androjenik özellikteki didrogesteronun bu tarz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (18). Bunun yanında didrogesteronun HDL kolesterol üzerinde zayıf da olsa olumsuz etkisi olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (19).

Sonuç olarak; östradiol salgılayan patch ve jel şeklindeki tedavilerin her ikisi de metabolik olarak benzer etkinlikte yöntemler olmasına karşın jel şeklinde uygulanan tedavide lokal deri reaksiyonu daha az görülür, kullanımı daha kolaydır ve hasta memnuniyeti daha fazladır.

## KAYNAKLAR

1. Onat A, Sansoy V, Erer B. TEKHARF çalışması 2001 yılı takibi kısmi sonuçları: koroner ölüm ve olaylar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 633-6.
2. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europa. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.
3. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-67.
4. Rees MCP. The need to improve compliance to HRT. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104, suppl 16: 1-3.
5. Whitehead MI, Hillard TC, Crook D. The role and use of progestogens. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (suppl 4): 59S-76S.
6. Williams DB, Moley KH. Progestin replacement in the menopause: effects on the endometrium and serum lipids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6: 284-92.
7. Whitehead M. Progestins and androgens. *Fertil Steril* 1994; 62 (6 suppl 2): 161S-67S.
8. Hirvonen E. Progestins. *Maturitas* 1996; 23 (suppl.): S13-S18.
9. Jarvinen A, Granander M, Laine T, Viittanen A. Effect of dose on the absorption of oestradiol from a transdermal gel. *Maturitas* 2000; 35: 51-6.
10. Hirvonen E, Cacciato B, Wahlström T, Rita H, Wilen-Rosenquist G. Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104, suppl 16: 24-31.
11. Jarvinen A, Granander M, Nykanen S, Laine T, Geurts P, Viittanen A. Steady-state pharmacokinetics of oestradiol gel in postmenopausal women: effects of application area and washing. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104, suppl 16: 14-8.
12. Corson SL. Clinical experience with Systen, a new transdermal form of HRT. *Int J Fertil* 1993; 38: 36-44.

13. Utian WH. Transdermal estradiol overall safety profile. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1335-8.
  14. Alves STD, Gomes MAS, Clapauch R. Comparison of gel and patch estradiol replacement in Brazil, a tropical country. *Maturitas* 2000; 36: 69-74.
  15. O'Neill S, Kirkegard Y. An Australian experience of transdermal oestradiol patches in a subtropical climate. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 327-9.
  16. Crook D. The metabolic consequences of treating postmenopausal women with non-oral HRT. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104, suppl 16: 4-13.
  17. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 925-30.
  18. Karjalainen A, Heikkinen J, Savolainen MJ, Backstrom AC, Salinto M, Kesaniemi YA. Metabolic changes induced by peroral oestrogen and transdermal oestradiol gel therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104, suppl 16: 38-43.
  19. Lacey RW, Howson GL, Sampson GA. Safety of progestins: effect of dydrogesterone on blood lipids. *Br J Clin Pract* 1983; 24 (Suppl.): 4-10.
- 
- Geliş Tarihi:** 09.12.2002
- Yazışma Adresi:** Dr.Yasemin TAŞCI  
SSK Ankara Doğumevi ve  
Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi  
ANKARA
- \*Bu çalışma 18-21 Eylül 2002 tarihinde İstanbul'da düzenlenen İkinci Uluslararası ve Beşinci Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Kongresinde poster olarak sunulmuştur.