

Tibolon, Östradiol Hemihidrat-Noretisteron Asetat ve Konjuge Östrojen-Medroksiprogesteron Asetat'ın Postmenopozda Endometrium Kalınlığı, Kupperman İndeksi ve Sıcak Basmasına Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

THE COMPARISON OF THE EFFECTS ON KUPPERMAN INDICES, HOT FLUSHES AND CHANGES OF ENDOMETRIAL THICKNESS AT TRANSVAGINAL SONOGRAPHY AFTER THE THERAPY OF TIBOLONE, ESTRADIOL HEMIHYDRATE-NETA AND CONJUGATED ESTROGENE-MPA COMBINATIONS

Dr. Fuat AKERCAN,^a Dr. Mustafa Coşan TEREK,^a Dr. Teksin ÇIRPAN,^a
Dr. Pınar Solmaz YILDIZ,^a Dr. Serdar ÖZŞENER,^a Dr. Onur BİLGİN^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı postmenopozal hormon replasman terapisi olarak tibolon, östradiol hemihidrat-NETA ve konjuge östrojen-MPA kullanan kadınlarda transvajinal sonografi ile ölçülen endometrium kalınlıklarındaki değişikliklerin ve söz konusu hormonoterapilerin Kupperman indeksinde oluşturduğu değişikliklerin ve sıcak basması sıklığı üzerine olan etkilerinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ege Üniversitesi Menopoz Polikliniği'ne Ocak 2002- Ocak 2004 tarihleri arasında başvuran ve doğal menopozda olan hastalar arasından seçilen ve çalışma kapsamındaki hormonal rejimi kullanmakta olan toplam 164 olgu dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak, olguların poliklinik kartları taranarak ve klinik bilgilerine ulaşılarak gerçekleştirildi. Tüm olguların bazal (0. ay), 1., 3. ve 6. aylarda ölçülen endometrial kalınlıkları ve klimakterik yakınmalarındaki değişiklikler değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hormon replasman tedavisi preparatları; Tibolon (Livial 2,5 mg, Organon), östradiol hemihidrat-noretisteron asetate (NETA) kombinasyonu (Activelle tablet, östradiol hemihidrat 1 mg ve noretisteron asetate 0,5 mg, Novo Nordisk) ve konjuge östrojen-medroksiprogesteron asetate kombinasyonu (Premelle 2,5 draje, konjuge östrojen 0,625 mg ve medroksiprogesteron asetate (MPA) 2,5 mg, Wyeth) preparatları idi. Toplam 164 olgunun 70'i Tibolon, 34'ü östradiol hemihidrat-NETA ve 60 olgu konjuge östrojen-MPA kullanmakta idi. Olguların endometrium kalınlıkları transvajinal sonografi ile ölçüldü.

Bulgular: Hormon replasman tedavisi şekline göre sıcak basmaları sıklıkları arasındaki farka bakıldığında, bazal değerler ve üçüncü ay sonundaki değerler arasında anlamlı farklılık saptanmazken, altıncı ayın sonunda Tibolon ve konjuge östrojen-MPA grubunda, östradiol hemihidrat-NETA grubuna göre anlamlı olarak daha az sıcak basması atağına rastlandı ($p=0.02$). Her üç tedavi grubunun Kupperman indeksine olan etkileri karşılaştırıldığında her üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Söz konusu tedavi şekilleri ile takip sırasında endometrial kalınlıkta meydana gelen değişiklikler incelendiğinde, yine her üç grup arasında anlamlı endometrial kalınlık farkı saptanmadı ($p>0.05$).

Abstract

Objective: To compare the changes of endometrial thickness at transvaginal sonography, frequency of hot flushes and the Kupperman indices after the therapy of tibolone, estradiol hemihydrate-NETA and conjugated estrogen-MPA combinations.

Material and Methods: One hundred and sixty four patients who have physiological menopause and taking hormone therapy were selected from the medical records of Menopause Clinic of Ege University Medical Faculty Gynecology Department between January 2002-January 2004 for this retrospective study. The beginning, first, third and sixth months of endometrial thicknesses and the changes in the climacteric complaints of the patients are evaluated. The HRT drugs which were used in this study were: Tibolone (Livial 2.5 mg, Organon), the combination of estradiol hemihydrate and norethisteron acetate (NETA) (Activelle tablet, estradiol hemihydrate 1 mg and norethisteron acetate 0.5 mg, Novo Nordisk) and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate combination (Premelle 2.5 pills, conjugated estrogen 0.625 mg and medroxyprogesterone acetate (MPA) 2.5 mg, Wyeth). The distribution of the groups were as follows: 70 out of 164 cases were using Tibolone, 34 cases were using Estradiol hemihydrate-NETA and 60 cases were using conjugated estrogen-MPA in the study. Endometrial thickness of the patients were measured by transvaginal sonography.

Results: There was no significant difference between the HRT groups in the beginning of therapy and after three months with regard to frequency of hot flushes. However, at the end of six months the frequency of hot flushes was significantly low in tibolone and conjugated estrogen-MPA groups than estradiol hemihydrate-NETA group ($p=0.02$). The effect on Kupperman index were not different between the groups ($p>0.05$). There was also no significant difference between the endometrial thickness measurements of the groups ($p>0.05$).

Geliş Tarihi/Received: 09.11.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 29.03.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Fuat AKERCAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İZMİR

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Sonuç: Tibolon, klimakterik yakınmaları gidermede konvansiyonel kombine hormon replasman tedavisi preparatları gibi etkin bir tedavi seçeneği olmasının yanı sıra, altı aylık takipte endometrial kalınlıkta anlamlı artış oluşturmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: HRT, KMI, endometrial kalınlık

Conclusion: Tibolone is an effective therapeutic choice in the treatment of climacteric symptoms when compared with the conventional combined HRT drugs and has no significant effect on endometrial thickness.

Key Words: Tibolone, NETA, MPA, estrogene, endometrial thickness

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:123-127

Klimakterium ve menopoza bir hastalık olmakla birlikte, yaşam kalitesine olan olumsuz etkileri ve sonrası yıllarda bir takım ciddi hastalıklarla karşılaşma olasılığını arttırmaları nedeniyle bir çok kadın için korkutucu olgulardır. Kadınların hayatlarının bu yeni döneminde karşılaşabilecekleri fizyolojik ve psikolojik sorunları hafifletebilmek için jinekologlar, farklı tedavi seçenekleri sunmak zorundadırlar.¹ Östrojen, menopozal semptomların geriletmesinde oldukça etkin biçimde kullanılır, ancak östrojen monoterapisi postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri riskini artırır² ve bu nedenle yalnızca histerektomi geçirmiş kadınlara önerilmektedir. İdeal HRT rejimi, endometrial neoplazi riskini ve istenmeyen metabolik yan etkileri arttırmaksızın cilt kızarıklığı, terleme, ateş basması gibi vazomotor semptomlar ve osteoporoz gibi klimakterik yakınmaları iyileştirebilen bir rejimdir.

Östrojen replasman tedavisine progesteron eklenmesi, endometrium kanseri riskini azaltır.³ Progesteronlar endometrium üzerinde antimitotik etkilere sahiptir ve sekretuar transformasyonu indüklerler. Ancak lipid profilinde bazı değişikliklere neden olarak östrojenlerin olumlu metabolik etkilerini azaltabilirler. Hormon replasman tedavisi almakta olan hastaların endometrial kalınlıkları düzenli aralıklarla izlenerek, şüpheli durumlarda örnekleme yapılması suretiyle endometrium üzerindeki olası istenmeyen etkilerinden korunulmaya çalışılır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Ege Üniversitesi menopoza polikliniğine Ocak 2002-Ocak 2004 tarihleri arasında başvuran ve doğal menopozda olan hastaların iste-

nilen hormonal rejimi kullanmakta olan toplam 164 olgu dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak, olguların poliklinik kartları taranarak ve klinik bilgilerine ulaşılarak gerçekleştirildi. Tüm olguların bazal (0. ay), 1., 3. ve 6. aylarda ölçülen endometrial kalınlıkları ve klimakterik yakınmalarındaki gerileme değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hormon replasman tedavisi preparatları; Livial (Tibolone 2.5 mg, Organon), Activelle tablet (Estradiol hemihydrate 1 mg ve Norethisterone acetate 0,5 mg, Novo Nordisk) ve Premelle 2.5 draje (Estrogen 0.625 mg ve Medroksiprogesterone acetate 2.5 mg, Wyeth) preparatı idi. Toplam 164 olgunun 70'i Tibolon, 34'ü östradiol hemihidrat-NETA kombinasyonu ve 60 olgu da konjuge östrojen-MPA kombinasyonu kullanmakta idi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Gruplar arasında yaş, menopoza girme yaşı, menopoza süresi, washout süresi ve vücut kitle indeksleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Hormon replasman tedavisi şekline göre sıcak basmaları sıklıkları arasındaki farka bakıl-

Tablo 1. Olguların genel demografik özellikleri (n= 164)

	Ortalama
Yaş	51.5 ± 2.6 (45-56)
Menopoz yaşı	49.1 ± 2.6 (42-54)
Menopoz süresi	26.2 ± 18.1 (12-121)
Washout süresi	3.1 ± 3.4 (0-10)
Vücut-kitle indeksi	25.4 ± 2.1 (21.3-29.9)

Tablo 2. Hormon replasmanı rejimine göre sıcak basması sıklığındaki değişiklikler

	Tibolon (n=70)	Östradiol hemihidrat-NETA (n=34)	Konjuge östrojen-MPA (n=60)	P değeri
Bazal sıcak basması sıklığı	6.7 ± 3.1 (1-12)	6.2 ± 2.5 (2-10)	7 ± 2.6 (2-14)	0.46
Üçüncü aydaki sıcak basması sıklığı	1.1 ± 1.5 (0-6)	0.8 ± 0.9 (0-4)	0.7 ± 0.8 (0-4)	0.26
Altıncı aydaki sıcak basması sıklığı	0.9 ± 0.9 (0-4)	0.5 ± 0.6 (0-4)	0.6 ± 0.5 (0-2)	0.02

Tablo 3. Hormon replasmanı rejimine göre Kupperman indeksindeki değişiklikler

	Tibolon (n=70)	Östradiol hemihidrat-NETA (n=34)	Konjuge östrojen-MPA (n=60)	P değeri
Bazal Kupperman indeksi	25.2 ± 4.0 (15-32)	25.1 ± 4.1 (16-31)	25.9 ± 3.6 (15-31)	0.52
3. aydaki kupperman indeksi	9.4 ± 4.0 (2-17)	9.3 ± 3.3 (4-15)	9.6 ± 3.3 (4-19)	0.93
6. aydaki kupperman indeksi	9.0 ± 4.0 (2-17)	8.8 ± 3.0 (4-15)	9.2 ± 3.1 (4-17)	0.89

Tablo 4. Hormon replasmanı rejimine göre endometrium kalınlıklarındaki değişiklikler

Endometrium kalınlığı	Tibolon (n=70)	Östradiol hemihidrat-NETA (n=34)	Konjuge östrojen-MPA (n=60)	P değeri
Sıfırıncı ay	3.2 ± 0.8 (2-4)	3.1 ± 1.0 (1-5)	3.1 ± 0.8 (1-4)	0.76
Birinci ay	3.0 ± 0.8 (2-4)	3.3 ± 1.0 (1-5)	3.3 ± 0.7 (1-4)	0.06
Üçüncü ay	2.9 ± 0.8 (2-4)	3.1 ± 1.0 (1-5)	3.1 ± 0.8 (1-4)	0.28
Altıncı ay	3.1 ± 1.2 (1-7)	2.9 ± 1.5 (1-6)	2.9 ± 0.9 (1-4)	0.58

dığında; sırasıyla bazal, 3. ve 6. ayın sonundaki değerler Tibolon için 6.7 ± 3.1; 1.1 ± 1.5; 0.9 ± 0.9 şeklinde, östradiol hemihidrat-NETA kombinasyonu için 6.2 ± 2.5; 0.8 ± 0.9; 0.5 ± 0.6 şeklinde ve konjuge östrojen-MPA kombinasyonu için 7 ± 2.6; 0.7 ± 0.8; 0.6 ± 0.5 şeklinde idi (Tablo 2). Buna göre bazal değerler ve üçüncü ay sonundaki değerler arasında anlamlı farklılık saptanmazken, altıncı ayın sonunda Tibolon ve konjuge östrojen-MPA kombinasyonu grubunda, östradiol hemihidrat-NETA grubuna göre anlamlı olarak daha az sıcak basması atağına rastlandı (p= 0.02). Her üç tedavi grubunun Kupperman indeksine olan etkileri karşılaştırıldığında sırasıyla bazal, 3. ve 6. ayın sonundaki Kupperman indeksi değerleri Tibolon grubunda 25.2 ± 4.0; 9.4 ± 4.0; 9.0 ± 4.0 iken östradiol hemihidrat-NETA kombinasyonu için

25.1 ± 4.1; 9.3 ± 3.3; 8.8 ± 3.0 şeklinde ve konjuge östrojen-MPA kombinasyonu için de 25.9 ± 3.6; 9.6 ± 3.3; 9.2 ± 3.1 şeklinde idi (Tablo 3). Buna göre her üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05). Söz konusu tedavi şekilleri ile takip sırasında endometrial kalınlıkta meydana gelen değişiklikler incelendiğinde, birinci, ikinci, üçüncü ve altıncı ayın sonundaki endometrium kalınlığı ortalamaları Tibolon grubunda 3.2 ± 0.8; 3.0 ± 0.8; 2.9 ± 0.8; 3.1 ± 1.2 iken, östradiol hemihidrat-NETA kombinasyonu grubunda 3.1 ± 1.0; 3.3 ± 1.0; 3.1 ± 1.0; 2.9 ± 1.5 şeklinde ve konjuge östrojen-MPA kombinasyonu grubunda ise 3.1 ± 0.8; 3.3 ± 0.7; 3.1 ± 0.8; 2.9 ± 0.9 olarak ölçüldü, yine her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı kalınlık farkı saptanmadı (p> 0.05) (Tablo 4 ve 5).

Tablo 5. Endometrial kalınlıkların sıfırıncı ve altıncı ay arasında karşılaştırılması

	Bazal endometrium	6. ay endometrium	P değeri Paired student t test
Tibolon (n=70)	3.2 ± 0.8	3.1 ± 1.2	0.31
Östradiol hemihidrat-NETA (n=34)	3.1 ± 1.09	2.9 ± 1.5	0.26
Konjuge östrojen-MPA (n=60)	3.1±0.8	2.9±0.9	0.17

Tartışma

İdeal HRT rejimi, endometrial neoplazi riskini ve istenmeyen metabolik yan etkileri arttırmaksızın cilt kızarıklığı, terleme, ateş basması gibi vazomotor semptomlar ve osteoporoz gibi klimakterik yakınmaları iyileştirebilen bir rejimdir. Östrojen, klimakterik semptomların giderilmesinde oldukça etkin olmasına rağmen tek başına kullanıldığında endometrium kanseri riskinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle histerektomi geçirmemiş menopozal olgularda tedaviye progesteron eklenmektedir. Tibolon, gonadomimetik etkili bir sentetik steroiddir. Doğal ve cerrahi menopoz sonrası oluşan şikayetlerin giderilmesi ve menopoz sonrası osteoporozun önlenmesinde etkin bir tedavi seçeneği olarak ileri sürülmüştür.⁴ Bu çalışmada söz konusu preparatın diğer kombine hormon replasman tedavisi şekillerine göre endometrial kalınlığa olan etkisi incelenmiştir. Çalışmalarda postmenopozal dönemde endometrium kalınlığının transvajinal ölçümünde artış saptanması ile endometrium kanserinin ilintili olabileceği bildirilmiştir. Transvajinal ultrasonografi ile endometrium kalınlığı ölçümü ve histopatolojik değerlendirmeler karşılaştırıldığında, 5 mm endometrial kalınlığın sınır-değer olarak kabul edilmesi ile gereksiz biyopsi alımlarının %75 önlenilebileceği bildirilmiştir.⁵

Literatürde tibolonun 2.5 mg günlük dozda kullanımında klimakterik yakınmaları gidermede kombine hormon replasman preparatları gibi etkin bir yöntem olduğuna ve genital sistem üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığına dair çok sayıda yayın bulunmaktadır.⁶⁻¹¹ Hudita ve arkadaşlarının 2003'de bildirdikleri randomize, çift kör, plasebo

kontrollü çalışmalarında tibolonun 1.25 veya 2.5 mg/gün dozda 24 hafta süre ile kullanımı sonrasında plasebo grubuna göre benzer etki ve güvenlik profiline sahip olmanın yanı sıra, klimakterik yakınmaları ve seksüel fonksiyonları düzeltmede plasebodan daha etkin olduğu bulunmuştur.⁶ Bunun yanı sıra tibolonun endometrial kalınlık üzerinde anlamlı artışa neden olmadığı bildirilmiştir. Kombine hormon replasman preparatları ise, endometrial kalınlıkta bir miktar artışa neden olabilir, ancak bu artış çok kez anlamlı değildir ve kanser gelişimi ile bağlantılandırılmamıştır.⁶⁻¹¹ Wender ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada, tibolonun endometrium üzerine stimülatör etkisi bulunmadığı, çoğu histeroskopik görüntülemelerde endometriumun atrofik görünüme sahip olduğu bildirilmiştir. Bu durum, tibolonu uterin kanama görmek istemeyen postmenopozal hastalar için bir tedavi seçeneği haline getirmektedir.¹² Doren ve ark., postmenopozal kadınlarda bir yıl süre ile günde 2.5 mg tibolon kullanımı sonucunda günlük kombine 2 mg estradiol ve 1 mg noretisteron asetat kullanımına göre daha az kanama ve lekelenme olduğunu bildirmişlerdir. Her iki hasta grubunda da endometrial kalınlıkta minimal ve nonprogresif bir artış meydana gelmiştir.⁷

Bizim çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde de literatürde bildirilenlere benzer olarak, konvansiyonel kombine hormon replasman tedavisi preparatları gibi, klimakterik yakınmaların önlenmesindeki etkinliği ve altı aylık takipte endometrial kalınlıkta anlamlı artışa neden olmaması, tibolonun postmenopozal hastalarda etkin bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lachowsky M. Estrogen therapy: From women's choice to women's preference. *Climacteric* 2002;5:46-9.
2. Gröser T, Koytchev R, Müller A, Oettel M. The comparison of efficacy and endometrial safety of Estradiol valerat/dienogest combination and Kliogest in continue combined hormon replacement therapy in postmenopausal women. *Climacteric* 2000;2:109-18.
3. Gambrell RD Jr. Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas* 1988;8:159-68.
4. Yazigi R, Sahid S, Contreras L, Rodriguez T. Carcinoma of endometrium in patients treated with tibolone. *Gynecol Oncol* 2004;93:568-70.
5. Hanggi W, Bersinger N, Altermatt HJ, Birkhauser MH. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users. *Maturitas* 1997;27:133-43.
6. Hudita D, Posea C, Ceausu I, Rusu M. Efficacy and safety of oral tibolone 1.25 or 2.5 mg/day vs. placebo in postmenopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003;7:117-25.
7. Doren M, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Impact on uterine bleeding and endometrial thickness: tibolone compared with continuous combined estradiol and norethisterone acetate replacement therapy. *Menopause* 1999;6:299-306.
8. Cline JM, Register TC, Clarkson TB. Comparative effects of tibolone and conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on the reproductive tract of female cynomolgus monkeys. *Menopause* 2002;9:242-52.
9. Morris EP, Wilson PO, Robinson J, Rymer JM. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:954-9.
10. Egarter C, Huber J, Leikermoser R, Haidbauer R, Pusch H, Fischl F, Putz M. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996;23:55-62.
11. Botsis D, Kassanos D, Kalogirou D, Antoniou G, Vitoratos N, Karakitsos P. Vaginal ultrasound of the endometrium in postmenopausal women with symptoms of urogenital atrophy on low-dose estrogen or tibolone treatment: a comparison. *Maturitas* 1997;26:57-62.
12. Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, De Castro JA, Spritzer PM. Endometrial assesment in women using tibolone or placebo: 1 year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause*. 2004;11:423-9.