

## DİDROGESTERON İLE İNTRANAZAL VE TRANSDERMAL ÖSTRADİOL KOMBİNASYONUNUN LİPİD, LİPOPROTEİN(A) VE APOLİPOPROTEİNLERE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

*Selda DEMİRCAN<sup>1</sup>, Hasan YÜKSEL<sup>1</sup>, Ali Rıza ODABAŞI<sup>1</sup>, Samet KAFKAS<sup>1</sup>, Ergün ONUR<sup>1</sup>, Pınar ERKAN<sup>1</sup>*

### ÖZET

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı, postmenopozal kadınlarda, intranasal ve transdermal 17β-östradiol ile didrogesteronun kombine kesintisiz hormon replasman tedavisinin, serum lipid, lipoprotein(a) ve apolipoprotein düzeyleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif araştırmaya yaşları 43-54 arasında değişen, sağlıklı 50 postmenopozal kadın dahil edildi. Olgular, 12 hafta süre ile 300 µg/gün intranasal 17β- östradiol (n=25) veya 50 µg/gün transdermal 17β-östradiol (n=25) almak üzere iki gruba randomize edildi. Bütün olgulara 10 mg/gün oral didrogesteron kesintisiz verildi. Araştırmanın başında ve sonunda, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, lipoprotein(a), Apo A-I ve Apo B düzeyleri, grup içi ve gruplar arasında farkın yüzdeleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U ve Wilcoxon testi kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Araştırmayı, intranasal grubunda 16, transdermal grubunda 18 olmak üzere 34 olgu tamamladı. İnanasal östradiol grubunda, tedavi başlangıcına kıyasla, tedavi sonunda sadece apolipoprotein B düzeyinde anlamlı bir azalma izlenirken (2,0±0,4'den 0,9±0,1'ye, p=0,028), total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, lipoprotein(a) ve Apo A-I düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Transdermal östradiol grubunda hiçbir değişimde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Her iki grup arasında, tüm değişkenler açısından anlamlı farklılık yoktu.

**Sonuç:** İnanasal ve transdermal östradiolün, didrogesteron kombinasyonu ile yapılan kesintisiz hormon replasman tedavisinin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, lipoprotein(a) ve Apo A-I düzeylerine etkileri benzerdir.

**Anahtar Kelimeler:** İnanasal ve transdermal östradiol, didrogesteron, lipid, lipoprotein(a), apolipoprotein

### Comparison of the Effects of Intranasal and Transdermal Estradiol Plus Dydrogestorone on Lipids, Lipoprotein(a) and Apolipoproteins in Postmenopausal Women

### SUMMARY

**Objective:** To compare the effects of continuous hormone replacement therapy in the form of intranasal and transdermal 17β-estradiol combined with dydrogestorone on serum lipids, lipoprotein(a) and apolipoproteins among postmenopausal women.

**Materials and methods:** In this prospective study, 50 healthy postmenopausal women aged 43-54 years were randomly assigned to receive either 300 µg/day intranasal 17β- estradiol (n=25) or 50 µg/day transdermal 17β-estradiol (n=25) for 12 weeks. All women also received 10 mg/day oral dydrogestorone continuously. At the end of the study, changes in serum total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, VLDL, lipoprotein(a), Apo A-I and Apo B levels within and percent changes between the groups were compared. Mann-Whitney U and Wilcoxon tests were used as indicated. P-values below 0.05 were considered significant.

**Results:** Thirty-four women completed this study (intranasal group, n=16; transdermal group, n=18). In intranasal estradiol group, only apolipoprotein B levels were decreased significantly after 12 weeks of treatment (2.0±0.4 to 0.9±0.1, p=0.028) whereas no changes in the levels of total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, VLDL, lipoprotein(a) and Apo A-I were observed. Also, in transdermal estradiol group, no significant changes were seen in all variables. No significant differences with regard to variables were noted between the groups at the end of the study.

**Conclusions:** The effects of intranasal and transdermal estradiol plus dydrogestorone as a continuous hormone replacement therapy on the serum total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, VLDL, lipoprotein(a) and Apo A-I levels are similar in postmenopausal women.

**Key words:** Intranasal and transdermal estradiol; dydrogestorone; lipid; lipoprotein(a); apolipoprotein

Koroner kalp hastalığı (KKH) insidansı, menopozdan sonra artar. Bu artış, koruyucu bir etken olan östrojenin yokluğuna bağlanmıştır.<sup>1</sup> Hormon replasman tedavisi (HRT) veya östrojen replasman tedavisinin (ERT), kadınlarda, KKH riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Östrojen oral yoldan uygulandığında, önemli

ölçüde karaciğerden ilk geçiş yıkımına uğrar. Bu nedenle, beklenen etkisini görebilmek için, daha yüksek dozda alınmalıdır.<sup>3</sup> Oral östrojenin trigliserid (TG) düzeyini artırması da istenmeyen bir etkidir.<sup>4</sup> Ayrıca oral uygulama, safra kesesi hastalığı<sup>5</sup> ve tromboembolizm riskini artırır.<sup>6</sup> Transdermal

<sup>1</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AYDIN

uygulamada ise, ilk geçiş etkisi söz konusu değildir. Ancak flasterin yapısal özellikleri nedeniyle, sistemik emilimde ve buna bağlı serum östradiol (E<sub>2</sub>) düzeyinde oynamalar gözlenir.<sup>7</sup> Üstelik flaster, dermatolojik irritasyona yol açabilir<sup>8</sup> ve cilde yeterince yapışmazsa düşebilir.<sup>9</sup>

Oral ve transdermal uygulamaların istenmeyen etkileri nedeniyle, son yıllarda geliştirilen intranasal E<sub>2</sub> sprey, karaciğerde ilk geçiş yıkımına uğramamaktadır. İntranasal E<sub>2</sub>'nin, depo transdermal flaster veya 17β-E<sub>2</sub> oral tablete yakın etkinlikte, postmenopozal semptomların insidansını ve şiddetini azalttığı ve etkisini 24 saat boyunca sürdürdüğü gösterilmiştir.<sup>10</sup> Bildiğimiz kadarıyla, intranasal E<sub>2</sub>'nin bu olumlu etkileri yanında, lipid profiline olan etkilerini araştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır.<sup>11</sup>

İntranasal ve transdermal E<sub>2</sub>'nin lipid profili üzerindeki etkilerinin belirlenmesine katkıda bulunmak için, bu çalışmada, postmenopozal kadınlarda intranasal ve transdermal 17β-E<sub>2</sub> ile, E<sub>2</sub>'nin lipid ve lipoprotein üzerindeki olumlu etkilerini değiştirmeyen<sup>12,13</sup> bir progesteron olan didrogesteronun kombine kesintisiz tedavisinin, lipid, lipoprotein(a) ve apolipoproteinler üzerindeki 12 haftalık, kısa dönemli etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Akademik Kurulu ve Fakülte Etik Kurulu'nun onayının ardından, Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Menopoz Polikliniğinde, Nisan 2003-Şubat 2004 tarihleri arasında, prospektif, randomize ve kontrollü olarak gerçekleştirildi. Doğal menopoz tanısı almış 43-54 yaşları arasında, 50 sağlıklı postmenopozal kadın araştırmaya alındı. Menopoz tanı ölçütü olarak, olguların son 1 yıl içinde hiç adet görmemiş olmaları veya serum folikül stimulan hormon düzeyinin 40 mIU/ml'den yüksek ve E<sub>2</sub> düzeyinin 20 pg/ml'den az olması alındı.

İlk başvuruda, olguların ayrıntılı sistemik, obstetrik ve jinekolojik anamnezleri alınarak, sistemik ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Servikal sitolojik ve mamografik incelemeleri, abdominal ve pelvik ultrasonografik değerlendirmeleri yapıldı. Açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan ve kanama profili için kan örnekleri alındı.

Araştırma dışında bırakılma ölçütleri; HRT almaya kontrendikasyonun olması, kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü, son 6 ay içinde HRT kullanılması, nazal veya transdermal ilaçlara ciddi intolerans, alerjik rinit veya deri alerjisi öyküsü olması ve hiperkolesterolemi tedavisi kullanmak olarak belirlendi. Olgular araştırma hakkında bilgilendirildi ve Helsinki Bildirimi'ne uygun, yazılı onamaları alındı.

Araştırma ölçütlerine uyan 50 hasta, bilgisayar

ile rastgele 25'er kişilik 2 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara, intranasal 17β-E<sub>2</sub> 300 µg/gün (Aerodiol® nazal sprey; Servier Laboratuvarları, Courbevoie, Fransa), her burun deliğine bir sprey ve 2. gruptaki hastalara transdermal 17β-E<sub>2</sub> 50 µg/gün (Climara® flaster; Berlex Laboratuvarları, Schering, Almanya), haftada bir flaster, 12 hafta süreyle uygulandı. Bütün hastalara peroral didrogesteron 10 mg/gün (Duphaston® tb; Solvay, Almanya) kesintisiz olarak verildi. Olgulardan, araştırma süresince olağan yaşamlarını aynen sürdürmeleri, nazal mukozayı etkileyebilecek başka bir tedavi veya kolesterol düşürücü ilaç kullanmamaları istendi.

Araştırmanın başında ve sonunda lipid, lipoprotein(a) [Lp(a)], apolipoprotein A-I (Apo A-I) ve apolipoprotein B (Apo B) için venöz kan örnekleri en az 12 saatlik açlıktan sonra, sabah 8:00 ve 10:00 saatleri arasında alındı. Serum total kolesterol (T.Kol.), TG, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) için alınan kan örnekleri, aynı gün, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında, 7 dakika süre ile 4000 devir/dk santrifüj edildikten sonra, Architect C8000 otoanalizör cihazında (Abbott, USA) ölçüldü. Normal serum lipid düzeyleri için laboratuvarın uyguladığı referans aralıkları; T.Kol. için 140-220 mg/dl, TG için 35-135 mg/dl, HDL için 30-70 mg/dl, LDL için 10-200 mg/dl, VLDL için 25-50 mg/dl ve T.Kol./HDL için 3.0-5.0 olarak kabul edildi. Serum Lp(a), Apo A-I ve Apo B için alınan kan örnekleri, aynı hastanenin Mikrobiyoloji laboratuvarında 5 dakika süre ile 3000 devir/dk santrifüj edildikten sonra, Prestige 24I otoanalizör cihazında (Tomas Tokyo Boeki, Japonya) Lp (a), Apo A-I ve Apo B antiserum kitleri (Spinreact, İspanya) kullanılarak immunoturbidimetrik yöntemle ölçüldü. Serum Lp(a), Apo A-I ve Apo B'nin normal düzeyleri için referans aralıkları; sırasıyla; 0.00-30.00 mg/ml, 1.10-1.60 g/L ve 0.70-1.30 g/L olarak alındı.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 11.0 bilgisayar paket programı kullanıldı. On iki hafta sonunda, grup içindeki serum lipid, lipoprotein(a) ve apolipoprotein düzeylerindeki değişim ve aynı değişkenler açısından, gruplar arasındaki farklılık yüzdeleri karşılaştırıldı. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında, Mann Whitney-U testi kullanıldı. Tek grup içindeki tedavi öncesi ve sonrası değişimlerin karşılaştırılması, Wilcoxon testi ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel bilgiler; ortalama±standart sapma (SD) şeklinde; % 95 güven aralığında gösterildi. Serum lipid, lipoprotein(a) ve apolipoprotein düzeyleri, grup içi değişimleri ve gruplar arasındaki farklılık yüzdeleri, ortalama±standart hata (SH) olarak gösterildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Araştırmaya alınan 50 kadından 16'sı (%32) araştırmayı tamamlayamadığından değerlendirmeye alınmadı. Bunlar; bir olgu, ilaçları yanlış kullandığı için kanama nedeniyle (intranazal E<sub>2</sub> grubunda); başlangıç kanama profili normal olan bir olgu, tedavinin ilk ayında el parmaklarında tromboz gelişmesi nedeniyle (intranazal E<sub>2</sub> grubunda) ve bir olgu sıkça flaster düşmesi sonucu kanama nedeniyle (transdermal E<sub>2</sub> grubunda) araştırmadan çıkarıldı ve uygun tedavi ve izlemleri gerçekleştirildi. Toplam 12 olgu ise araştırmanın çeşitli evrelerinde izlemden çıktı (intranazal E<sub>2</sub> grubunda 7, transdermal E<sub>2</sub> grubunda 6 olgu).

Araştırmayı tamamlayan 34 olgunun (intranazal E<sub>2</sub> grubu, n=16; transdermal E<sub>2</sub> grubu, n=18) yaş ortalaması 49,4±3,2 yıl (43-54 yaş); ortalama menopoz giriş yaşı 46,1±3,5 yıl (38-52,5 yaş) ve ortalama menopoz süresi 38,7±32,7 ay (6-120 ay) idi. İki grup arasında, başlangıç özellikleri yönünden istatistiksel farklılık yoktu (Tablo I).

Her iki grup arasında, başlangıç ortalama serum lipid, Lp(a), Apo A-I ve Apo B düzeyleri yönünden istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Her iki gruptaki olguların başlangıç ortalama Apo B düzeyi, normalin üzerinde iken; Apo A-I düzeyi, normalin altındaydı. Transdermal E<sub>2</sub> grubunda, ortalama Lp(a) düzeyi normalin üzerinde iken, intranazal grupta normal sınırlardaydı. Ortalama T.Kol., TG, HDL, LDL, VLDL düzeyleri ve T.Kol./HDL oranı tedavi öncesi her iki grupta normal sınırlardaydı.

Tedavi sonrası, intranazal E<sub>2</sub> grubunda, sadece Apo B düzeyinde istatistiksel anlamlı azalma oldu (2,0±0,4'den 0,9±0,1'ye; değişim yüzdesi -%42; p=0,028) ve normalin altına indi. LDL düzeyinde minimal azalma (p>0,05) olurken; T.Kol., TG, HDL, VLDL, Apo A-I, Lp(a) düzeylerinde istatistiksel anlamda artış olmadı (p>0,05). T.Kol./HDL oranında da değişiklik izlenmedi (p>0,05). Transdermal E<sub>2</sub> grubunda, T.Kol., TG, LDL ve VLDL düzeylerinde anlamlı olmayan azalma görüldü (p>0,05). HDL, Apo A-I ve Apo B düzeylerinde değişiklik izlenmezken,

Lp(a) düzeyi ve T.Kol./HDL oranında anlamlı olmayan artış görüldü (p>0,05) (Tablo II).

Araştırma sonunda, gruplar arasında, T.Kol., TG, HDL, LDL, VLDL, Lp(a), Apo A-I ve Apo B düzeyleri ve T.Kol./HDL oranında, ortalama yüzde değişimler yönünden istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo II).

## TARTIŞMA

KKH oluşmasında, bilindiği gibi, lipid profilindeki değişiklikler önemli rol oynamaktadır. Hem erkeklerde hem de kadınlarda, artmış T.Kol., LDL düzeyi, T.Kol./HDL oranı ve azalmış HDL düzeyi, KKH için bağımsız güçlü risk faktörleridir.<sup>14</sup> Erkeklerde TG bağımsız bir risk faktörü olarak görünmezken, yaşlı kadınlarda önemli olabilmektedir.<sup>14</sup> Ayrıca KKH için bağımsız bir risk faktörü olan Lp(a) düzeyinin artmasının, prematür ateroskleroz gelişim riskindeki artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>15</sup>

Menopozdan sonra KKH'nın artması, aterosjenik risk faktörlerindeki değişikliklere bağlı olabilir. Postmenopozal dönemde, serum T.Kol., TG, LDL ve VLDL, Lp(a), Apo A-I ve Apo B düzeyi artar.<sup>16</sup> HDL düzeyi düşer<sup>14,16</sup> ve T.Kol./HDL oranı artar.<sup>14</sup>

HRT'nin lipid profili üzerindeki olumlu etkisini; özellikle östrojenin, HDL düzeyini artırması yoluyla sağladığı düşünülmektedir.<sup>17</sup> Tüm ERT rejimleri, HDL kolesterolü artırır; LDL ve T.Kol.'ü düşürür. Oral yoldan uygulanan tüm östrojen tipleri, TG'yi artırırken, transdermal 17-β E<sub>2</sub>, TG düzeyini düşürmektedir. Değişik HRT rejimleri genelde Lp(a)'yı azaltmaktadır.<sup>4</sup>

Bilgilerimize göre, literatürde intranazal ve transdermal E<sub>2</sub> ile kesintisiz didrogesteron kombinasyonunun, lipid, Lp(a) ve apolipoproteinler (Apo A-I ve Apo B) üzerindeki etkilerini postmenopozal kadınlarda karşılaştıran araştırma bulunmamaktadır. Daha önce sadece Mattsson ve ark.,<sup>11</sup> intranazal ve oral E<sub>2</sub> ile siklik didrogesteron kombinasyonunun, lipid profili, Lp(a) ve Apo B üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır.

**Tablo I.** Gruplardaki olguların özellikleri (ortalama ± SD)

Başlangıç değerleri	Intranazal E <sub>2</sub> (n = 16)	Transdermal E <sub>2</sub> (n = 18)
Yaş (yıl)	48,7 ± 2,5	49,9 ± 3,7
Menopoz yaşı (yıl)	46,3 ± 3,1	46,0 ± 3,8
Menopoz süresi (ay)	29,3 ± 22,9	46,9 ± 38,2
Vücut ağırlığı (kg)	71,1 ± 9,2	69,8 ± 10,2
Boy (cm)	157,3 ± 4,8	154,8 ± 4,2
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	28,8 ± 3,5	29,0 ± 3,5

Mann Whitney-U testi, tüm değerler anlamlı değil (p>0,05)

**Tablo II.** Gruplardaki tedavi sonrası lipid, lipoprotein(a) ve apolipoprotein düzeylerindeki değişiklikler (ortalama  $\pm$  SH)

	Başlangıç	Tedavi sonrası	Fark (%)
T.Kol.(mg/dl)			
İntranazal E <sub>2</sub>	204,9 $\pm$ 8,0	209,7 $\pm$ 9,4	2,9 $\pm$ 13,3
Transdermal E <sub>2</sub>	206,8 $\pm$ 6,7	197,5 $\pm$ 6,6	-3,2 $\pm$ 4,2
TG (mg/dl)			
İntranazal E <sub>2</sub>	102,3 $\pm$ 8,9	112,9 $\pm$ 13,8	8,7 $\pm$ 8,2
Transdermal E <sub>2</sub>	103,0 $\pm$ 8,9	98,5 $\pm$ 9,0	1,4 $\pm$ 9,3
HDL (mg/dl)			
İntranazal E <sub>2</sub>	62,0 $\pm$ 3,5	67,9 $\pm$ 6,5	11,5 $\pm$ 10,2
Transdermal E <sub>2</sub>	64,8 $\pm$ 2,6	64,7 $\pm$ 5,6	0,1 $\pm$ 8,0
LDL (mg/dl)			
İntranazal E <sub>2</sub>	120,4 $\pm$ 6,6	117,3 $\pm$ 10,1	-1,0 $\pm$ 8,4
Transdermal E <sub>2</sub>	121,4 $\pm$ 5,9	113,1 $\pm$ 7,5	-5,0 $\pm$ 6,7
VLDL (mg/dl)			
İntranazal E <sub>2</sub>	22,4 $\pm$ 1,8	24,5 $\pm$ 3,1	7,8 $\pm$ 9,1
Transdermal E <sub>2</sub>	20,6 $\pm$ 1,8	19,7 $\pm$ 1,8	1,6 $\pm$ 9,2
T.Kol./HDL			
İntranazal E <sub>2</sub>	3,4 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 11,8
Transdermal E <sub>2</sub>	3,3 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 7,4
Lipoprotein (a) (mg/dl)			
İntranazal E <sub>2</sub>	20,4 $\pm$ 4,3	21,6 $\pm$ 4,1	15,2 $\pm$ 13,4
Transdermal E <sub>2</sub>	41,2 $\pm$ 13,9	46,2 $\pm$ 17,8	1,7 $\pm$ 18,2
Apo A-I (g/L)			
İntranazal E <sub>2</sub>	1,1 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,3	133,9 $\pm$ 102,2
Transdermal E <sub>2</sub>	0,7 $\pm$ 0,4	0,7 $\pm$ 0,2	220,2 $\pm$ 127,1
Apo B (g/L)			
İntranazal E <sub>2</sub>	2,0 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,1	- 42,4 $\pm$ 13,4*
Transdermal E <sub>2</sub>	1,4 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,8	19,3 $\pm$ 39,2

Wilcoxon testi, grup içinde; \*p<0,05 anlamlı, Mann Whitney-U testi, gruplar arasında

Uterusu olan postmenopozal kadınlarda HRT rejimlerinde progesteronun (progesteron ve progesterinler) yer alması, endometriyal hiperplazi ve kanserlerin önlenmesi için önemlidir.<sup>18</sup> ERT'ye progesterin eklenmesinin, östrojenin kardiyoprotektif etkisini azaltmadığı gösterilmiş olsa da,<sup>19</sup> bazı progesteron tipleri, LDL oksidasyonunu belirli bir

oranda artırır ve östrojenin, antioksidan, hücre koruyucu etkisini azaltır.<sup>20</sup> Bu yüzden, ERT ile elde edilen yararlı sonuçlar, progesteron eklendiğinde görülmeyebilir.

Araştırmamızda, tüm olgular, 10 mg/gün oral didrogesteronu kesintisiz olarak kullandı. Oral E<sub>2</sub> ve siklik didrogesteronun lipid değişkenlerindeki

etkileri, karşılanmamış oral 2 mg/gün E<sub>2</sub> ile gözlenen etkilere benzerdir.<sup>21</sup> Didrogesteronun, E<sub>2</sub>'nin lipid ve lipoproteinler üzerindeki olumlu etkilerini azaltmadığı gösterilmiştir.<sup>12,13</sup> Dolayısıyla biz de çalışmamızda intranasal ve transdermal E<sub>2</sub> etkisini daha az değiştireceğini düşündüğümüz didrogesteronu tercih ettik.

Mattsson ve ark.'nın<sup>11</sup> sonuçları bizim araştırmamızdaki bulgular ile birçok yönden benzerdir. Çalışmalarında oral E<sub>2</sub> ve didrogesteron kombinasyonunun, intranasal E<sub>2</sub> ve siklik oral didrogesteron kombinasyonuna kıyasla, HDL ve TG'yi artırdığını; LDL'yi azalttığını gösterdiler. Bu sonuçlar, daha önce oral östrojen uygulamaları ile yapılan araştırmaların sonuçları ile uyumludur.<sup>12</sup> Çalışmamızda, intranasal E<sub>2</sub> grubunda LDL düzeyinde azalma, TG ve HDL düzeyinde artma eğilimi izlendi ki bu, Mattsson ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumludur. Aynı çalışmada T.Kol. ve Lp(a) düzeyinde azalma gözlenirken, biz bu çalışmada, farklı olarak T.Kol. ve Lp(a) düzeyinde anlamlı olmayan artış saptadık.

KVH riskini belirlemede, LDL'nin bir komponenti olan Apo B'nin, normal lipid profilinden daha güçlü bir gösterge olduğu kabul edilmekte ve yüksek Apo B konsantrasyonu olan kişilerde KVH riski artmaktadır.<sup>15</sup> Biz intranasal E<sub>2</sub> grubunda Apo B düzeyinde Mattsson ve ark. çalışmasındaki gibi azalma (p=0.028) saptadık.

Öte yandan HDL'nin bir komponenti olan Apo A-I ise KVH riskini belirlemede normal lipid profilinden daha iyi bir gösterge olduğu ve düşük Apo A-I konsantrasyonunun KVH riskini artırdığı belirtilmektedir.<sup>22</sup> Yine halen tartışmalı olsa da,<sup>15</sup> Apo A-I'in KVH riskini göstermede HDL'den de daha üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup> HDL heterojen bir yapıdadır ve alt gruplara ayrılabilir. Sadece Apo A-I içeren (LP A-I) alt partikülü daha kardiyoprotektif gözükürken, Apo A-I ve Apo A-II içeren (LPA-I/A-II) alt partikülünün kardiyoprotektif olduğu tartışmalıdır.<sup>22</sup> Partiküllerin içeriği, kardiyoprotektif rolün belirlenmesinde önemlidir ve HDL'ye kardiyoprotektif özelliğini Apo A-I vermektedir.<sup>22</sup> Bizim sonuçlarımıza göre, intranasal E<sub>2</sub> Apo A-I düzeyinde belirgin bir artış yapmamıştır. HDL'nin diğer alt gruplarının incelenmemesinin araştırmamızın bir kısıtlılığı olduğu kanısındayız. Ancak Apo B düzeyinde gözlenen sonuçlar ışığında, intranasal E<sub>2</sub>'nin, uzun dönemde KKH riskini azaltması beklenebilir.

Transdermal E<sub>2</sub>'nin lipid profili üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları farklıdır.<sup>4,23</sup> Godsland ve ark.'nın<sup>4</sup> meta analizinde, transdermal E<sub>2</sub>'nin HDL'de artış, T.Kol., LDL ve TG düzeylerinde azalma gözlenirken, oral E<sub>2</sub> ile kıyaslandığında, sadece TG düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmamızın bulgularına benzer şekilde,

başka bir araştırmada,<sup>23</sup> sağlıklı postmenopozal kadınlarda transdermal E<sub>2</sub>'nin lipid profili üzerinde değişiklik yapmadığı belirtilmektedir. Bizim sonuçlarımızda T.Kol., TG, LDL ve VLDL düzeylerinde gördüğümüz azalma istatistiksel anlamlı olmasa da, Godsland ve ark.'nın meta analizinde bildirdiği sonuçlar ile benzerlik gösterdi.<sup>4</sup>

Tedavi sonunda gruplar arasında, lipid, Lp(a) ve apolipoprotein düzeylerindeki ortalama yüzde değişiklik yönünden anlamlı farklılık izlenmedi. Fakat literatürden farklı olarak, intranasal E<sub>2</sub> grubunda T.Kol. düzeyinin ve her iki grupta Lp(a) düzeyinin artma eğiliminde olması; irksal özellikler, çalışma süresindeki beslenme alışkanlıklarının kontrol dışı olması veya başlangıçtaki düzeylerin farklılığı ya da komplians ile ilgili olabilecek araştırmaya açık bir durumdur. Zira Türklerin, batı toplumlarından (Amerika ve Avrupa) daha düşük HDL<sup>24</sup> ve yüksek hepatic lipaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>25</sup>

Intranasal E<sub>2</sub> tedavisi ile T.Kol., TG, HDL ve LDL düzeyinde belirgin değişikliğin olmaması, östrojenin oral yol dışındaki diğer uygulamalarının, karaciğer ilk geçiş etkisinden uzak olmasına bağlı olabileceği bildirilmektedir.<sup>11</sup> Benzer şekilde transdermal E<sub>2</sub> uygulamalarında da Meschia ve ark.'ı,<sup>26</sup> aynı sonuçları elde etmiştir.

Sonuç olarak, intranasal ve transdermal E<sub>2</sub> ile didrogesteronun kombine kesintisiz tedavisinin lipid, Lp(a) ve apolipoprotein düzeylerindeki etkileri benzerdir. İntranasal E<sub>2</sub> grubunda Apo B'nin azalması, KVH riskini azaltabileceğini düşündürülebilir. Buna rağmen, intranasal tedavinin KVH'lar üzerindeki yararlı klinik etkilerini gösterebilmek için, daha çok sayıdaki kadında ve daha uzun süre izlemin yapılacağı klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Gorodeski GI. Update on cardiovascular disease in post-menopausal women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002;16:329-55.
2. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. N Engl J Med 1991;325:756-62.
3. Longcope C, Gorbach S, Goldin B et al. The metabolism of estradiol: oral compared to intravenous administration. J Steroid Biochem 1985;23:1065-70.
4. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. Fertil Steril 2001;75:898-915.
5. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E et al; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:58-66
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal

- results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321-33.
7. Stanczyk FZ, Shoupe D, Nunez V et al. A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1988;159:1540-6.
  8. Frenkel Y, Kopernik G, Lazer S et al. Acceptability and skin reactions to transdermal estrogen replacement therapy in relation to climate. Maturitas 1994;20:31-6.
  9. A randomized study to compare the effectiveness, tolerability and acceptability of two different transdermal estradiol replacement therapies. The Transdermal HRT Investigators Group. Int J Fertil Menopausal Stud 1993;38:5-11.
  10. Devissaguet JP, Brion N, Lhote O, Deloffre P. Pulsed estrogen therapy: pharmacokinetics of intranasal 17-beta-estradiol (S21400) in postmenopausal women and comparison with oral and transdermal formulations. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1999;24:265-71.
  11. Mattsson LA, Christiansen C, Colau JC et al. Clinical equivalence of intranasal and oral 17beta-estradiol for postmenopausal symptoms. Am J Obstet Gynecol 2000;182:545-52.
  12. Voetberg GA, Netelenbos JC, Kenemans P et al. Estrogen replacement therapy continuously combined with four different dosages of dydrogesterone: effect on calcium and lipid metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1465-9.
  13. Foster RH, Balfour JA. Estradiol and dydrogesterone. A review of their combined use as hormone replacement therapy in postmenopausal women. Drugs Aging 1997;11:309-32.
  14. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. Am Heart J 1987;114:413-19.
  15. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB Jr. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. Ann Intern Med 1994;120:1012-25.
  16. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 1989;321:641-46
  17. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. Circulation 1987;75:1102-9.
  18. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992;117:1016-37.
  19. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;335:453-61.
  20. Zhu X-D, Bonet B, Knopp R. Estradiol-17beta inhibition of LDL oxidation and endothelial cell cytotoxicity is opposed by progestins to different degrees. Atherosclerosis 2000;148:31-41.
  21. Manassiev NA, Godsland IF, Crook D et al. Effect of postmenopausal oestradiol and dydrogesterone therapy on lipoproteins and insulin sensitivity, secretion and elimination in hysterectomized women. Maturitas 2002;42:233-42
  22. O'Brien T, Nguyen TT, Hallaway BJ et al. The role of lipoprotein A-I and lipoprotein A-I/A-II in predicting coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:228-31.
  23. Walsh BW, Schiff I, Rosner B et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Eng J Med 1991;325:1196-204.
  24. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. J Lipid Res 1995;36:839-59.
  25. Bersot TP, Vega GL, Grundy SM et al. Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. J Lipid Res 1999;40:432-8.
  26. Meschia M, Bruschi F, Soma M et al. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipoprotein(A) and lipids: a randomized controlled trial. Menopause 1998;5:157-62.

### YAZIŞMA ADRESİ

Uzm.Dr. Selda DEMİRCAN  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AYDIN

Tel : +90 256 4441256-262  
GSM : +90 532 7667372 (GSM)  
Faks : +90 256 2146495

E-posta : [sdemircan@adu.edu.tr](mailto:sdemircan@adu.edu.tr)

Geliş Tarihi : 01.08.2005  
Kabul Tarihi : 26.08.2005