

# Postmenopozal Dönemde Astımlı Olgularda Hipofiz-Over Aksı Hormonal Değişiklikleri

Nuran Erbilen\*, Uğur Gönügür\*, Levent Özdemir\*\*, İbrahim Akkurt\*

\* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

## ÖZET

Son yıllarda astımın etiopatogenezinde hormonal faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Gebelik ve premenstrüel dönemde astım aktivitesinde meydana gelen değişiklikler kısmen dişilik hormonlarıyla ilişkilidir. Bununla birlikte seksüel hormonların havayolu fonksiyonları üzerindeki etkisi kesinleşmiş değildir. Bu çalışmanın amacı postmenopozal dönemde astım olgularında seksüel hormonların hipofiz-over aksı değişikliklerini incelemektir. On bir astım atak ve 11 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) egzaserbasyonu olgusunda östradiol, progesteron, LH, FSH ve LTH düzeyleri ölçüldü. Tüm olgular postmenopozal dönemdeki kadınlar idi. İki grup arasında incelenen parametrelerin hiçbirisinde anlamlı bir farklılık yoktu. Postmenopozal dönemde KOAH'lı olgular ile kıyaslandığında, astımlı olgularda seksüel hormonlar açısından hipofiz-over aksını ilgilendiren önemli bir anomali olmadığını düşünüyoruz. Bununla beraber serum östrojen düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon var iken FEF<sub>25-75%</sub> ile pozitif korelasyon vardı. Bu bulgu östrojenin küçük havayolu obstrüksiyonunu iyileştirebileceğini düşündürmektedir.

*Akciğer Arşivi: 2003; 4: 134-137*

**Anahtar Kelimeler:** Astım, seksüel hormonlar, postmenopozal dönem

## SUMMARY

### The Hormonal Changes of Hypophyse-Ovary Axe in Patients with Asthma in Postmenopausal Period

It has been suggested that hormonal factors may also have a role in the etiopathogenesis of asthma in last years. Changes in asthma activity are in part related to the female hormones during pre-menstrual period and during pregnancy. However, the effect of sexual hormones to airway function is uncertain. The aim of this study is to investigate the changes of hypophyse-ovary axe of sexual hormones in patients with asthma in postmenopausal period. It was analyzed estradiol, progesterone, LH, FSH, and LTH levels in 11 patients with asthma attack and in 11 patients with chronic obstructive lung disease (COLD) exacerbation. All patients were postmenopausal women. There was not a significant difference any of the examined parameters. In postmenopausal period, compared to the COPD patients, we think that there is not an important anomaly affecting the hypophyse-ovary axe for sexual hormones in patients with asthma. However, there was negative correlation between serum estrogen level and age whereas positive correlation between serum estrogen level and FEF<sub>25-75%</sub> in the entire group. This finding suggests that estrogen may improve small airway obstruction.

*Archives of Pulmonary: 2003; 4: 134-137*

**Key Words:** Asthma, sexual hormones, postmenopausal period

## Giriş ve Genel Bilgiler

Puberteden önce astım erkeklerde daha sık gözlenirken puberteden sonra oran tersine dönmekte ve kadınlar hastaların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bir araştırmada 20-50 yaşları arasında astım prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu, erken erişkinlikten sonra astım nedenli hastane başvurularında kadınların daha belirgin bir yer tuttuğu gözlenmiştir (1). Bu gözlem ovaryal aktivitenin başlaması ile astım eğiliminin orta-

ya çıktığını düşündürmektedir. Astımın hormonal faktörlerden etkilenebildiği uzun yıllardır bilinmektedir. Kadınların % 40'dan fazlasında premenstrüel dönemde astmatik yakınmalar şiddetlenmekte (2) ve % 60'nda hamilelik esnasında hastalık aktivitesi değişmektedir (3).

Over foliküllerinin temel ürünleri olan östrojen ve progesteronun havayolu fonksiyonları üzerindeki etkisi hakkında çelişkili yayınlar mevcuttur. Postmenopozal dönemdeki 2 persistan astım olgusuna östrojen verildiğinde birkaç ay içinde semptom kontrolünün sağlandığı ve oral kortikosteroid tedavinin sonlandırıldığı bildirilmiştir (4). Östrojen, astımı olmayanlarda havayolu reaktivitesini iyileştiren bir ajan olmakla beraber astımlılarda

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr. Uğur Gönügür  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve  
Tüberküloz Anabilim Dalı, 58140, Sivas  
e-mail: gonlugur@e-kolay.net

östrojenin bronşiyal reaktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (5). Bilindiği üzere menstrüel siklusun ovulasyona kadarki fazına folliküler faz denir. Bu fazda östrojen aktivitesi ön plandadır. Ovulasyondan sonraki 14 günlük faza ise luteal faz denilmektedir. Luteal fazda progesteron aktivitesi ön plandadır. Pauli ve ark.'ları önceden premenstrüel astımının farkında olmayan hafif astımlılarda luteal fazda PEF'in düştüğünü ve astmatik semptomlarda artış olduğunu gözlemişlerdir (7). Bu bulgu progesteronun havayolu fonksiyonlarına olumsuz etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bunun nedeni belki de progesteronun beta 2 reseptör yoğunluğunu azaltmasıdır (8). Ancak östrojen konusundaki kararsızlık progesteron için de geçerlidir. Bir kısım araştırmacılar luteal fazda PEF'in düşmediğini ve bronşiyal reaktivitenin artmadığını bildirmişlerdir (9). Progesteronun havayolu fonksiyonlarına olumlu etki göstermesi de olasıdır. Premenstrüel dönemde ciddi astım atağı geçiren bir olguda progesteron ile havayolu obstrüksiyonu iyileştirilebilmiştir (10).

Seksüel hormonların astım üzerindeki çelişkili etkileri ile ilgili yayınların devam edeceği kuvvetli bir olasılıktır. Çünkü bu hormonlar hem havayolu fonksiyonlarını iyileştirecek hem de bozabilecek etki mekanizmalarına sahiptirler. Hem östrojen hem progesteron bronş düz kaslarını gevşetmektedir (11). Östrojenler kortikosteroid metabolizmasını yavaşlatmakta ve antienflamatuar etkileri ile kemik iliğinde lökosit üretimini baskılamaktadırlar (12). Bu mekanizmalar ile oral kontraseptiflerin neden postmenapozal dönemde FEV<sub>1</sub>'i yükseltebileceği veya mens öncesi dönemde solunum fonksiyonlarında meydana gelebilecek bozulmayı önleyebildiğini açıklamak mümkündür (1). Diğer yandan oral kontraseptif kullanımı menstrüel siklus boyunca daha stabil hormon düzeyleri yarattığından astım atağının tetiklenmesini engelleyebilir, bronşiyal hiperreaktiviteyi azaltabilir (13). Bu olumlu etkilere karşın östrojen, kortikosteroid bağlayıcı globülünün sentezini arttırırken progesteron da kortizol bağlama yerleri için yarışmaktadır. Bu son iki mekanizma doğal anti-enflamatuar mekanizmaları bloke ederek astımlıların kötüleşmesine neden olabilir (13). Literatürde oral kontraseptif kesilince iyileşen premenapozal (14) ve postmenapozal olguları (15) da bu mekanizmalar ile açıklamak mümkündür. Bununla beraber tıpkı aspirin gibi hangi

astım olgusunun dişilik hormonlarına olumlu / olumsuz yanıt vereceğini önceden bilmek mümkün değildir.

Ülkemizde dişilik hormonlarının havayolu fonksiyonları üzerindeki etkisini araştıran sadece bir çalışma bulabildik. Ne yazık ki bu çalışma astımlılarda değil sağlıklı bireylerde yapılmış ve menstrüel siklusun PEF üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (16). Görüldüğü üzere bu konuda literatürde birbiri ile çelişen pek çok ifade vardır. Bu nedenle biz de astım olgularında dişilik hormonlarını ve bu hormonları kontrol eden hipofiz-over aksını incelemeyi amaçladık.

### Materyal ve Metot

Çalışmaya 12 astım atak ve 11 KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) egzaserbasyonu olgusu alındı. Astımlılardan birisinde alerjik bronkopulmoner asperjillozis saptandığından bu olgu çalışmadan çıkarıldı. Seksüel hormon düzeylerindeki dalgalanmalar ortadan kalktığı için sadece postmenapozal dönemdeki kadınlar çalışmaya alındı. Benzer ilaç rejimleri aldıklarından kontrol grubu olarak KOAH'lılar kontrol grubu olarak alınmıştır. Astım ve KOAH grubunda LH (luteinizan hormon), FSH (Folikül stimüle edici hormon), LTH (Prolaktin), östradiol ve progesteron düzeylerine bakılmış ve erken dönemde solunum fonksiyon testleri istenmiştir. Her iki grup olgu da sistemik kortikosteroid, aminofilin, salbutamol ve ipratropiyum bromür ile tedavi edilmiştir. Olguların hiçbiri hormon replasman tedavisi almıyordu. Hormon düzeyleri hasta yattıktan sonraki ilk 24 saat içinde çalışılmış ve ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmış, % 95'lik güvenlik aralığında p<0.05'in altındaki değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Astımlı olguların yaş ortalaması 52.1 ± 9.5 iken KOAH'lıların yaş ortalaması 69.0 ± 9.2 bulunmuştur. Astımlı olgular KOAH'lılara göre daha genç idi (p<0.01). KOAH'lıların FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri % 76.6 ± 4.5 iken astımlıların % 74.6 ± 3.9 idi (p>0.05). Astımlıların FEF<sub>25-75%</sub> değerleri 22.4 ± 12.0 iken KOAH'lıların 47.1 ± 19.4 bulunmuştur. Görüldüğü üzere astımlı grupta küçük havayolu obstrüksiyonu bulguları daha fazladır (p<0.01). Her iki grubun hor-

mon düzeyleri tablo 1'de sunulmuştur. Görüldüğü üzere bakılan parametrelerin hiçbirisinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bununla beraber parametrelerin korelasyon analizi yapıldığında östrojen düzeyleri ile yaş ve FSH arasında negatif korelasyon, FEF<sub>25-75%</sub> arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0.01). Hastalarda astım süresi 13.0 ± 11.4, KOAH süresi ise 25.6 ± 12.9 bulunmuştur (p>0.05). Hastalık süresi ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

### Tartışma

Bilindiği üzere menapozda overde folikül kalmadığından östrojen ve progesteron düzeyleri düşmekte, negatif feed-back nedeniyle gonadotropinler (LH,FSH) ileri derecede artmaktadır. Bizim çalışmamızda östrojen ile FSH arasında negatif korelasyon saptanmış olması bu negatif feed-back mekanizmanın hala sağlam olduğunu göstermektedir. Buna karşın astımlı olgular ile KOAH'lı olgular arasında gonadotropin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yalnız çalışmamızda astımlı olguların LH düzeylerinin ortalamasının normalin alt sınırında olması dikkat çekmiştir. Bizimkiyle uyumlu olarak Kos-kudla ve ark.'ları da sağlıklı kadınlar ile astımlı kadınlar arasında postmenapozal dönemde FSH salınışı açısından bir farklılık bulmamışlardır (17). Oysa Farina ve ark.'ları sağlıklı kontrollere göre postmenapozal dönemdeki astımlılarda daha düşük FSH ve LH seviyelerine rastlamışlardır (18). Literatür incelendiğinde astımı olan postmenapozal kadınlarda astımı olmayanlara göre anlamlı derecede düşük östrojen (östradiol, östron) düzeyleri saptanmıştır. Bu düşüklüğün ise DHEA (dehidroepiandrosteron) düşüklüğüne bağlı olduğu öne sürülmüştür. Bilindiği üzere östrojenler postmenapozal dönemde DHEA'dan sentezlenmektedir (17, 19). Bununla beraber bizim çalışmamızda astım ve KOAH grupları arasında östrojen, progesteron dü-

zeyleri açısından farklılık bulunmamıştır. Hatta literatür bulgularının tersine astımlıların östrojen düzeylerinin ortalaması KOAH'lıların ortalamasının iki katına yakın çıkmıştır. Bunun nedeni astımlıların daha genç olmaları olabilir. Bizim çalışmamızda astımlılar anlamlı olarak daha genç olup yaş ile östrojen düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Astımlılarda östrojenin yüksek çıkması bu olgularda obezitenin fazla olmasına da bağlı olabilir. Çünkü bilindiği üzere postmenapozal dönemde östrojen periferik yağ dokularında androjenlerden sentezlenmektedir. Ancak bizim çalışmamızda iki grubun vücut kitle indeksine bakılmamıştır. Diğer yandan bizim çalışmamızda astımlı olguların 3 kat daha düşük progesteron düzeylerine sahip oldukları gözlenmiştir.

Bu çalışmada DHEA'a bakılmamıştır. Adrenal bezin majör sekretuar ürünü olan DHEA'nın immünomodülatör rolleri bulunmaktadır. DHEA'nın deney hayvanlarına enjeksiyonu otoimmün hemolitik anemiyi baskılayabilmekte, lupusda otoantikör gelişimini inhibe etmekte ve tümör gelişimini engelleyebilmektedir (19). Postmenapozal dönemde astımlılarda gözlenen DHEA düşüklüğü kullanılan ilaçlara sekonder olabilir. Kortikosteroid kullanımı hipofizden ACTH salınışını baskılar. Dolayısıyla DHEA gibi adrenal steroidlerin düşük plazma düzeyleri bu mekanizmaya bağlı olabilir. Ancak Karalus ve ark.'ları düşük DHEA düzeyi olan astımlıların % 44'ünde ACTH'a verilen kortizol artışının normal olduğunu bulmuşlardır. Bu da DHEA'nın farklı bir kontrol mekanizmasına sahip olduğunu düşündürmektedir (20).

Astımlılarda dişilik hormon düzeylerini etkileyebilecek bir diğer ilaç grubu da beta agonistlerdir. Beta adrenerjik ajanların serum seks steroidlerini azalttığı bilinmektedir (19). Bununla beraber bizim çalışmamızda seks steroidlerinde (östrojen, progesteron) düşüklük olmamasının nedeni kontrol grubunun sağlıklı olgular değil de tıpkı astımlılar gibi beta 2

**Tablo 1: İki grubun hormon düzeyleri**

Hormon	Normal değerler	Astım grubu	KOAH grubu
Östradiol	0-93 pg/ml	43.7±42.3	25.3±19.8
Progesteron	0-1 ng/ml	2.7±6.9	7.7±23.6
LH	13-80 IU/L	14.5±12.5	33.3±54.6
FSH	30-135 IU/L	25.7±22.0	34.3±22.9
LTH	1.9-25 ng/ml	10.4±10.2	10.6±7.4

agonist alan KOAH 'lılar olması olabilir. Bugün astım patogeneğinde öne sürülen bir mekanizma da intrinsek beta reseptör blokajıdır. Hipertansiyon nedeniyle beta bloker kullananlarda 2 hafta sonra LH, FSH, östradiol ve testosteron seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (21). Astımlılardaki düşük LH, FSH (18), östradiol (17) ve testosteron (19) düzeylerinin altında yatan neden belki de bu beta reseptör blokajı olabilir. Progesteron astımlı kadınlarda lenfosit beta 2 reseptörlerini azaltmakta ve duyarısızlaştırmaktadır. Oysa sağlıklı kadınlarda tersini yapmaktadır (22). Bu da astımlı kadınlarda beta 2 adrenerjik reseptörlerin hormonal kontrolünde bir bozukluk mu var, sorusunu akla getirmektedir.

Bizim çalışmamızda KOAH'lılarla kıyaslandığında astımlılarda seksüel hormonlar açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun nedeni muhtemelen astımın heterojen bir hastalık olmasıdır. Uzun süreli çalışmalar premenstrüel semptomu olan astımlılarda PEF'in düştüğünü, semptomu olmayanlarda ise düşmediğini göstermiştir (6). Bu araştırma en azından astımlıların hormona tepki verenler ve vermeyenler diye ikiye ayrılabilirliğini göstermektedir. Bir başka çalışmada ise 389 kadının % 6'sı oral kontraseptif ile astım semptomlarının şiddetinin değiştiğini ifade etmiştir. Yalnız kadınların % 4'ü ilaç alınca kötüleştiğini % 2'si ise iyileştiğini ifade etmiştir (8). Bu örnek de tepki verenlerin de kendi aralarında iyi-kötü tepki verenler diye iki alt gruba ayrıldığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda bakılan tüm parametrelerde yüksek standart sapmalar gözlenmesi de bu heterojeniteyi destekler niteliktedir. Diğer yandan olgu sayısının azlığı da standart sapmaları arttırmış olabilir. Sonuç olarak, astım sendromuna yol açan hastalıkların tek tek moleküler düzeyde tanımlanıp sınıflanmasından sonra hormonların rolünün daha belirli olacağını düşünüyoruz.

### Kaynaklar

1. Carlson CL, Cushman M, Enright PL, et al. Hormone replacement therapy is associated with higher FEV1 in elderly women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 423-8.
2. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Loss of normal cyclical beta 2-adrenoceptor regulation and increased premenstrual responsiveness to adenosine monophosphate in stable female asthmatic patients. *Thorax* 1997; 52: 608-11.
3. Lieberman D, Kopernik G, Porath A, et al. Sub-clinical worsening of bronchial asthma during estrogen replacement therapy in asthmatic post-menopausal women. *Maturitas* 1995; 21: 153-7.
4. Myers JR, Sherman CB. Should supplemental estrogens be used as steroid sparing agents in asthmatic women? *Chest* 1994; 106: 318-9.
5. Lieberman D, Kopernik G, Porath A, et al. Influence of estrogen replacement therapy on airway reactivity. *Respiration* 1995; 62: 205-8.
6. Gibbs CJ, Coutts II, Lock R, et al. Premenstrual exacerbation of asthma. *Thorax* 1984; 39: 833-6.
7. Pauli BD, Reid RL, Munt PW, et al. Influence of the menstrual cycle on airway function in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 358-62.
8. Forbes L. Do exogenous oestrogens and progesterone influence asthma? *Thorax* 1999; 54: 265-7.
9. Weinmann GG, Zacur H, Fish JE. Absence of changes in airway responsiveness during the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 634-8.
10. Beynon HL, Garbett ND, Barnes PJ. Severe premenstrual exacerbation of asthma: effect of intramuscular progesterone. *Lancet* 1988; 2: 370-2.
11. Foster PS, Goldie RG, Paterson JW. Effect of steroids on beta-adrenoceptor-mediated relaxation of pig bronchus. *Br J Pharmacol* 1983; 78: 441-5.
12. Myers JR, Sherman CB. Should supplemental estrogens be used as steroid sparing agents in asthmatic women? *Chest* 1994; 106: 318-9.
13. Lange P, Parner J, Prescott E, et al. Exogenous female sex steroid hormones and risk of asthma and asthma-like symptoms: a cross sectional study of the general population. *Thorax* 2001; 56: 613-6.
14. Horan JD, Lederman JJ. Possible asthmogenic effect of oral contraceptives. *Can Med Assoc J* 1968; 99: 130-1.
15. Collins LC, Peiris A. Bronchospasm secondary to replacement oestrogen therapy. *Chest* 1993; 104: 1300-2.
16. Ekiz K, Bilgiç H, Falcıoğlu C ve ark. Menstruasyon siklusunun havayolu fonksiyonlarına etkisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1994; 42: 19-21.
17. Kos-kudla B, Ostrowska Z, Marek B, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal asthmatic women. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 461-6.
18. Farina F, Colombi S, Cantone R, et al. Study of hypophyseal and gonadal hormones and cases of postmenopausal occurrence of bronchial asthma. *Minerva Med* 1986; 77: 243-7.
19. Weinstein RE, Loboeki CA, Gravett S, et al. Decreased adrenal sex steroid levels in the absence of glucocorticoid suppression in postmenopausal asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1-8.
20. Karalus NC, Mahood CB, Dunn PJ, Speed JF. Adrenal function in acute asthma. *N Z Med J* 1984; 97: 805-8.
21. Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, Saruta T. Effects of first-line anti-hypertensive agents on sexual function and sex hormones. *J Hypertens* 1988; 6 (suppl 4): S649-S651.
22. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Beta 2-adrenoceptor regulation and function in female asthmatic patients. *Chest* 1998; 113: 278-82.