

Postmenopozal Kadınlarda Tibolone ve Diğer Hormon Replasman Tedavi Protokollerinin Serum Lipoprotein Konsantrasyonuna Etkisi

EFFECTS OF TIBOLONE AND OTHER HORMON REPLACEMENT THERAPY PROTOCOLS ON SERUM LIPOPROTEIN LEVELS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Neslihan HAZAR*, Zerrin GÖKAY*, Güzin BAŞÇI*, Selma ORANSOY*, Oya GÖKMEN*

* Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi, ANKARA

Özet

Bu çalışmada amaç, postmenopozal kadınlarda tibolone ve diğer hormon replasman tedavi protokollerinin serum lipoprotein konsantrasyonlarına etkisini karşılaştırmaktır. Yaşları 40-60 arasında olan 160 sağlıklı postmenopozal kadın rastgele yöntemle 7 gruba ayrıldı: 40 kadın 2.5 mg/gün tibolone ile tedavi edildi. Geriye kalanlar 20 kişilik gruplara ayrılarak, sırasıyla; 0.625 mg/gün conjugated equine estrogen (CEE) ve 5 mg/gün medroxyprogesterone acetate (MPA) ile, 0.625 mg CEE ve 10 mg/gün dydrogesterone (DD) ile, 50mcg/gün 17B estradiol (Est 17 B) ve 10 mg/gün DD ile, 50mcg/gün 17 b estradiol ve 5mg/gün MPA ile, 2 mg estradiol 17 valerat (EV) ve 1mg/gün cyproterone acetate (CPA) ile tedavi edildi. 20 kadın tedaviyi reddettiği için kontrol grubuna alındı. Hastaların hepsinin tedavi öncesi ve 12 ay sonra yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, total kolesterol, trigliseridden kompoze açlık serum lipoprotein profiline bakıldı. Tibolone ile tedavi edilen grupta trigliserid, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş ($p < 0.01$), fakat düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyinde ise anlamlı yükselme gözlemlendi ($p < 0.05$). Sonuçlar karşılaştırıldığında trigliserid düzeyinde en fazla düşüş ($p < 0.001$), fakat düşük dansiteli lipoprotein kolesterolde artış ($p < 0.05$) saptandı. Trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol seviyesindeki düşüşler tibolone tedavisinin kardiyovasküler risk üzerinde faydalı etkisinin olabileceğini, özellikle trigliserid seviyesi yüksek postmenopozal kadınlarda alternatif tedavi oluşturabileceği yönünde ümit verici, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol seviyesindeki istenmeyen düşüş ve düşük dansiteli lipoprotein seviyesindeki artışın ise tedavinin yarar/zarar ilişkisini açıklaması yönünden daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler : Menopoz,
Hormon replasman tedavisi,
Tibolon, Lipoprotein, Lipid

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:8-13

Summary

In this study the authors' aim was to compare the effect of tibolone and other hormone replacement therapy protocols on the serum lipoprotein concentrations in postmenopausal women. A total of 160 healthy postmenopausal women aged 40- 60 years were randomly assigned in seven groups to take hormone replacement therapy. In group 1, there were forty women who were treated with tibolone 2.5 mg/day. In each remaining group there were twenty women who were treated with the following regimens consequently; conjugated equine estrogen (CEE) 0.625 mg/day plus consecutive medroxyprogesterone acetate (MPA) 5 mg/day, CEE 0.625 mg/day plus consecutive dydrogesterone (DD) 10 mg/day, estradiol 17 b 50mcg/day plus consecutive DD 10 mg/day, estradiol 17 b 50mcg/day plus consecutive MPA 5 mg/day, estradiol 17 valerat 2mg plus consecutive cyproterone acetate 1 mg/day. Twenty women who refused to take hormone replacement therapy, were accepted as the control group. Fasting serum lipoprotein profile which were composed of High Density Lipoprotein Cholesterol (HDLC), Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDLC), Very Low Density Lipoprotein Cholesterol (VLDLC), Total Cholesterol (TC), Triglyceride (TG) were estimated before and on the twentieth month of the treatment.

In tibolone treated group a significant decrease in TG, VLDLC and HDLC ($p < 0.001$) but an increase in LDLC were noticed ($p < 0.05$). After the results were compared, tibolone was found to be causing the highest decrease in TG levels ($p < 0.001$).

Decrease in TG and VLDLC levels gave a hope that tibolone treatment may have a beneficial effect on cardiovascular risk and it can be an alternative therapy especially in postmenopausal women with high TG levels, but on the otherhand, unwanted decrease in HDLC and elevation in LDLC indicates more studies to be performed to clear the risk/benefit ratio of the therapy.

Key Words: Menopause,
Hormon replacement therapy,
Tibolone, Lipoprotein, Lipids

T Klin J Med Sci 2002, 22:8-13

Hormon replasman tedavisi (HRT), klimakterik şikayetleri ve postmenopozal osteoporozu önlemesinin yanısıra koroner kalp hastalığı riskini de azaltır. Bu etkinin önemli kısmı östrojenlere aittir (1).

Ancak endometriyal hiperplazinin önlenmesi için östrojen tedavisine eklenen progesteronların lipoprotein metabolizmasına kötü yönde etkileri olduğu bilinmektedir (2).

Klinikte kullanılan sentetik progesteronlardan 19 norsteroidler (norgesterol ve norethindrone gibi) östrojenlerin lipoprotein metabolizması üzerine faydalı etkilerini kaldırarak; HDLC düzeyini azaltırken, 17 hydroxyprogesteron derivesi olan medroxyprogesteron acetate'ın lipid metabolizmasında oluşturduğu değişikliklerin daha az olduğu ve bu etkinin de doza bağlı olduğu bildirilmiştir (3).

Doğal progesteronlarda ise kullanımda olan mikronize progesteronun lipid metabolizması üzerine belirgin bir etkisi görülmemiş ve endometriyal hiperplazi yapmadığı saptanmıştır (4).

HRT'de yeni kullanıma giren ilaçlardan biri ise tibolondur. Zayıf östrojenik, zayıf androjenik ve zayıf progesteronik özellikleri olan bu ilaç klimakterik semptomları ve postmenopozal osteoporozu önlerken, endometriyumda hiperplaziye yol açmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı: tibolon ile diğer HRT tedavilerinin lipoprotein profili üzerine etkilerini araştırarak, kardiyovasküler hastalıklardan korumadaki etkinliklerini tartışmaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya menopoza polikliniğine başvuran, doğal olarak menopoza girmiş, 40 - 60 yaş grubunda, klimakterik şikayetleri olan 160 hasta alındı.

FSH düzeyinin 40 mIU/ml'nin üzerinde olması ve bir yıldır amenoresinin bulunması doğal menopoza kriteri olarak kabul edildi.

Hikaye, fizik muayene ve rutin biyokimyasal araştırmasında herhangi bir patolojik bulgu olmayan, daha önce hiç HRT almamış, sigara içmeyen ya da günde 5 adetten daha az sigara içen, kardiyovasküler sisteme ait hastalık öyküsü olmayan, hipertansiyonu varsa kontrol altında olan, servikovajinal smear, ultrasonografi ve mamografileri normal olarak değerlendirilen kişilerden, etik kurula göre yazılı olarak izin alınarak, rastgele yöntemle seçilen 20 kişilik gruplara sırasıyla; CEE+MPA, CE+DD, Est 17 B+MPA, Est 17B+DD ve 40 kişiye ise 2.5 mg/gün tibolon peroral başlandı. Bütün çalışma gruplarındaki hastalar bu ilaçları düzenli olarak bir yıl kullandı. 20 kişiden oluşan kontrol grubu ise, çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip, ancak HRT'yi kabul etmeyen kişilerden oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması, 49 (40- 60) idi. Tedaviye başlamadan ve tedavinin 12. ayında açlık kan örneği alındı. Serum ayrılarak serum lipid ve lipoprotein fraksiyonları çalışılmadan analiz yapıncaya kadar (- 20°C) de saklandı.

Serum kolesterol ve TG seviyeleri otoanalizörde (Technican RA 1000) enzimatik yöntemle tespit edildi.

Enzimatik maddeler clavo Diagnostici İtalya'dan temin edildi.

Ayrıca serum LDLC ve HDLC seviyesi de enzimatik yöntemle tespit edilmiştir (Bio Merieux, Fransa).

HDLC ölçümü için, VLDLC ve şilomikronlar magnezyum iyonları varlığında fosfatogustik asidin ortama katılması ile çöktürülerek elde edilen supernatant analiz için kullanılmıştır.

VLDLC seviyeleri total kolesterol, LDLC ve HDLC konsantrasyonlarından matematiksel olarak hesaplanmıştır (Friedewald formülü) (5).

Tedavinin kan lipid ve lipoprotein profili üzerine etkilerini araştırmak amacıyla tedavi öncesindeki ve tedavinin birinci yılındaki değerler, standart sapmaları ortalama değerlerin yarısından küçükse tek yönlü varyans analizi, yarısından büyükse Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi , HRT modellerinin kendi aralarındaki değerlendirmesi, Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. P değerinin 0.05 in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar

HRT modellerinin kan lipid ve lipoprotein profiline etkileri kendi aralarında yüzde değişim baz alınarak karşılaştırma yapıldı. Sonuçlar Tablo 1'de görülmektedir.

Tibolon'un lipid profiline etkisinin karşılaştırılmasında; TG, HDLC ve VLDLC'yi tedavinin birinci yılında, tedavi öncesi değerlere göre sırasıyla, %34.76, %22.77, %34.06 oranında anlamlı olarak azalttığı (p<0.0001), LDLC'yi %24.79 yükselttiği (p<0.01), total kolesterol seviyesi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (p>0.05).

CEE+DD alan hastalarda tedavinin birinci yılında LDLC'ün %20.76 oranında anlamlı olarak azaldığı (p<0.01), HDLC'nin ise %30.08 oranında belirgin olarak arttığı (p<0.01) diğer parametrelerin ise etkilenmediği saptanmıştır.

Est 17b+DD alan hastalarda tedavinin birinci yılında total kolesterolün %15.45, LDLC'ün %19.25 oranında anlamlı olarak azaldığı, HDLC'nin ise %11.88 oranında anlamlı olarak arttığı (p<0.05) görülmüştür. TG ve VLDLC ise sırasıyla %23.41, %19.58 oranında anlamlılık sınırına yakın bir azalma görülmüştür.

CEE+MPA alan hastalarda tedavinin birinci yılında total kolesterol ve LDLC' ün sırasıyla %16.68 (p<0.05), %21.93 (p<0.01) oranında anlamlı olarak azaldığı, diğer parametrelerin ise değişmediği görülmüştür.

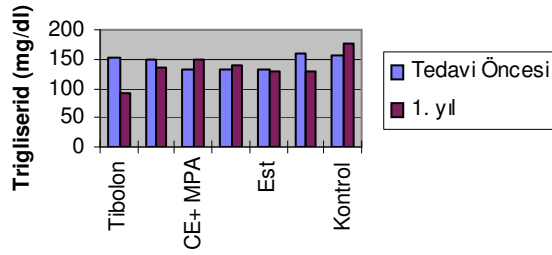
EV+CPA ve Est 17b+MPA alan hastalarda ise lipid ve lipoprotein profili üzerinde bu tedavinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır (p>0.05).

Tablo 1. HRT modellerinin lipid profiline etkisi

TIBOLON	Tedavi öncesi N = 40	1. Yıl	% değişim *	IQR **	P ***
TG	152.10± 91.63	93.10± 36.64	-34,76	32.75	< 0.0001
TK	215.00± 35.46	212.95± 33.38	-0,52	29.18	NS
HDLC	64.90± 17.40	49.75± 16.09	-22,77	37.83	< 0.0001
LDLC	124.51± 38.40	144.40± 33.67	24,79	50.69	< 0.01
VLDLC	30.55±18.82	21.47± 17.93	-34,06	30.76	< 0.0001
Conjugated Equine Estrogen+ Dydrogesterone			N = 20		
TG	132.95± 68.95	138.95± 82.79	9,88	73.17	NS
TK	246.85± 37.42	223.85± 47.67	-8,74	42.56	NS
HDLC	51.50± 13.34	70.10± 21.83	30,08	80.11	< 0.01
LDLC	166.95± 43.83	128.05± 36.73	-20,76	41.54	< 0.01
VLDLC	26.50± 13.78	33.30± 26.21	13,69	64.20	NS
Conjugated Equine Estrogen+ Medroxyprogesterone Acetate			N=20	N = 20	
TG	131.47± 70.51	148.60± 88.69	9,37	72.05	NS
TK	238.25± 41.76	210.65± 43.50	- 16,68	22.83	< 0.05
HDLC	64. 90± 20.81	66.75± 18.03	1,76	36.45	NS
LDLC	149.10± 41.27	114.80± 39.68	-21,93	45.93	< 0.01
VLDLC	26.95± 14.23	35.40± 26.17	9,05	59.61	NS
17B Estradiol+ Dydrogesterone			N=20	N = 20	
TG	157.90±58.39	127.15±63.81	-23,41	61.11	NS
TK	248.50± 42.63	210.40± 35.86	-15,45	43.22	<0.05
HDLC	55.60± 17.93	61.75±19.80	11,88	35.11	< 0.05
LDLC	161.45± 50.45	126.95±29.51	-19,25	54.50	< 0.05
VLDLC	31.05± 11.51	20.41± 76.97	-19,58	73.53	NS
17B Estradiol+ Medroxyprogesterone Acetate			N=20	N = 20	
TG	132.70± 54.59	127.65± 36.69	-1,98	62.16	NS
TK	239.80± 49.40	232.80± 57.48	0,18	28.04	NS
HDLC	63.25± 18.69	67.60±22.48	11,82	54.16	NS
LDLC	154.25± 50.79	141.45± 63.49	5,12	58.67	NS
VLDLC	26.70± 10.78	24.15± 9.52	0,00	64.45	NS
Estradiol 17 Valerat+ Cyproterone Acetate			N=20	N = 20	
TG	148.60± 65.30	135.75± 32.08	7,56	78.54	NS
TK	229.95± 49.75	228.65± 44.29	-1,15	25.15	NS
HDLC	68.55± 15.67	72.30±13.95	4,04	28.27	NS
LDLC	132.00± 46.74	132.00± 42.80	3,15	28.00	NS
VLDLC	29.65± 3.25	27.35± 6.20	7,14	79.60	NS
KONTROL			N=20		
TG	156.30± 50.06	174.60± 88.06	1,50	52.96	NS
TK	248.20± 42.10	255.20± 37.02	4,95	26.17	NS
HDLC	65.60±16.14	64.45± 18.72	11,70	42.51	NS
LDLC	151.10± 40.18	148.55± 32.25	2,66	44.02	NS
VLDLC	31.20± 9.94	34.15± 14.25	1,92	51.36	NS
*	Ortanca değer		TG	Trigliserid	
**	Çeyrekler arası aralık		TK	Total kolesterol	
***	Wilcoxon eşleştirilmiş işaret testi p>0.05		HDLC	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol	
NS			LDLC	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol	
IQR	İnterquartile rate		VLDLC	Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol	

Kontrol grubunda ise TG, total kolesterol ve diğer lipoproteinlerde istatistiksel olarak anlamsız artışlar görülmüştür (p>0.05). TG açısından izlendiğinde tedavi

modelleri arasında çok anlamlı fark olduğu (p<0.0001) Tablo 1'de gözlenmiştir. Şekil 1'de TG açısından, Şekil



*p<0.0001

Şekil 1. HRT modellerinin serum TG düzeylerine etkisi.

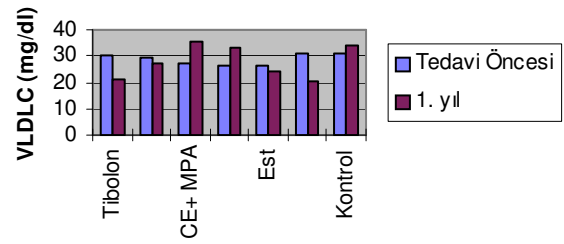
EV+CPA: Estradiol 17 Valerat + Cyproterone Acetate
 CE+MPA: Conjugated Equine Estrogen + Medroxyprogesterone Acetate
 CE+MPA: Conjugated Equine Estrogen + Dydrogesterone
 Est 17B +MPA: 17B Estradiol+ Medroxyprogesterone Acetate
 Est 17B+DD: 17B Estradiol+ Dydrogesterone

2’de ise VLDLC açısından tedavi modelleri arasındaki farkın çok anlamlı olduğu görülmektedir (p<0.0001).

Tibolonun diğer HRT protokolleri ile karşılaştırıldığında TG düzeyinde oluşturduğu değişiklikler ise Tablo 2’ de görülmektedir.

Tartışma

Postmenopozal HRT’nde östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkisi olduğunu gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu etkilerde, NO yapımındaki artışın vazodilatasyonu sağlaması, kalsiyum kanal bloker etki, prostasiklin sentez artışının da katkısı bulunmakla birlikte en önemli etki lipid profilinde oluşan



*p<0.0001

Şekil 2. HRT modellerinin serum VLDLC düzeylerine etkisi

EV+CPA: Estradiol 17 Valerat + Cyproterone Acetate
 CE+MPA: Conjugated Equine Estrogen + Medroxyprogesterone Acetate
 CE+MPA: Conjugated Equine Estrogen + Dydrogesterone
 Est 17B +MPA: 17B Estradiol+ Medroxyprogesterone Acetate
 Est 17B+DD: 17B Estradiol+ Dydrogesterone

değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Östrojen HDLC düzeyini artırırken LDLC ve total kolesterol düzeyinde azalmaya neden olmaktadır (6,7). Ancak koroner arter hastalıklarında diğer bir risk faktörü olan TG’in östrojen alımı ile artması, kardiyovasküler sistem üzerinde östrojenin net etkisinin ne olduğunu tartışmalı hale getirmektedir (6). Karşılanmamış östrojen alımı endometrial karsinom riskini arttıracığından, postmenopozal dönemde tedaviye progesteron eklenmesi östrojenin HDLC ve LDLC üzerine yararlı etkilerini negatif yönde değiştirmektedir (6). Özellikle 19 nortestesteron derivelerinin TG’ler hariç, lipid fraksiyonları üzerine negatif etkileri daha belirgindir (8). Kombine östrojen ve progesteron tedavi protokollerinin

Tablo 2. Tibolon’un lipid profiline olan etkilerinin diğer HRT modelleriyle karşılaştırılması *

TIBOLON										
	%	P**	%	P	%	P	%	P	P	%
KULLANILAN HRT MODELİ	Değişim Farkı		Değişim farkı		Değişim farkı		Değişim Farkı			Değişim farkı
	Trigliserit		T. Koles.		HDLC		LDLC		VLDLC	
EV+ CPA	-42.475	< 0.05	-4.575	NS	-39.975	< 0.05	18.788	NS	-39.250	<0.05
CE+ MPA	-52.925	<0.001	29.875	NS	-39.675	< 0.05	51.638	< 0.001	-54.950	<0.001
CE+ DD	-48.95	< 0.01	10.875	NS	7,04	< 0.001	50.238	< 0.01	-48.325	<0.01
Est 17B+MPA	-45	< 0.01	4.150	NS	-43.70	< 0.05	30.538	NS	-33.400	NS
Est 17B+DD	-19.3	NS	26.175	NS	-53.675	< 0.001	45.513	< 0.01	-20.375	NS
Kontrol	-54.15	< 0.001	-10.9	NS	-39.775	< 0.05	22.788	NS	-49.300	<0.01

*Tek yönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis testi

HRT:Hormon Replasman Tedavisi.

EV+CPA: Estradiol 17 Valerat + Cyproterone Acetate

CE+MPA: Conjugated Equine Estrogen + Medroxyprogesterone Acetate

CE+MPA: Conjugated Equine Estrogen + Dydrogesterone

Est 17B +MPA: 17B Estradiol+ Medroxyprogesterone Acetate

Est 17B+DD: 17B Estradiol+ Dydrogesterone

lipid profillerine etkilerini karşılaştırmak amacı ile günümüzde pek çok çalışma yapılmakta ve HRT'de kullanıma bir çok ilaç sunulmaktadır. Bu ilaçlardan biri de ülkemizde kullanıma sunulan tibolon'dur. Bu çalışmada tibolon'un ve halen kullanımda olan diğer tedavi modellerinin lipid profilleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Şu ana kadar yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda tibolon'un TG, HDLC düzeylerini düşürdüğü VLDLC ve LDLC seviyesini belirgin düzeyde etkilemediği ya da düşürdüğü belirtilmiştir (9-14). HDLC seviyesindeki bu düşüşe, total kolesterol ve LDLC seviyesindeki artışın eşlik etmemesi, kardiyovasküler sistem hastalıkları açısından olumsuz olarak değerlendirilmemesini savunan çalışmalar vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, TG seviyesindeki düşüşün yarattığı olumlu etkinin, HDLC seviyesindeki düşmeyi karşılamada yeterli olabileceğine şüphe ile bakılmaktadır (12-14,17).

Bu çalışmada literatürle paralel olarak tibolon'un TG, HDLC, VLDLC kan düzeylerini tedavi öncesi düzeylere göre belirgin olarak azalttığı ($p < 0.001$), HDLC düzeyindeki düşüşün birinci yılı sonunda da anlamlı şekilde devam ettiği, literatürden farklı olarak LDLC düzeyindeki artışın ise belirgin düzeyde olduğu saptanmıştır.

Lipid profiline etki edebilecek diğer olgular; bel kalça oranı, vücut ağırlığı, karbonhidrat metabolizması, bu araştırmada incelenmemiştir. Özellikle abdominal obesitenin androjenik özelliklerinin, serum lipid profiline önemli etkileri olabilir.

Serum kolesterol düzeyleri, sigara, hipertansiyon, aşırı kilo gibi bilinen risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra bile, yüksek trigliserit seviyesinin, kardiyovasküler hastalıklarda çok önemli lipid risk faktörü olduğu belirtilmektedir (18-19). Bunda trigliseritlerin aterosklerotik etkilerinin önemli rolü bulunmaktadır (20). Açlık TG seviyesinin kadınlarda erkeklere nazaran koroner kalp hastalıklarını daha çok artırdığı belirtilmiştir. TG seviyesinde 1mmol/litre artış, erkeklerde koroner kalp hastalığı riskini %14 arttırırken, kadınlarda bu risk artışı %37'ye ulaşmaktadır (20). Tibolon'un TG seviyesinde oluşturduğu belirgin düşüş bu ilacın östrojenlere göre bir avantajı olarak ele alınabilir (11-14). Çünkü hem sentetik hem de doğal östrojenler TG seviyesini arttırlar (21-22). Özellikle oral östrojen kullanımında bu özellik karaciğerin first-pass etkisi ile daha belirgin olur. Bu etkide karaciğerdeki spesifik proteinin sentezinin (VLDL – apo B100) arttırılmasının önemi büyüktür. Kombine HRT rejimindeki oral östrojenlerle arttırılan TG seviyesi, progesteronlarla azaltılmaktadır. Özellikle daha androjenik olan steroidler, örneğin levo-norgesterel, doğal progesteronlardan bu konuda daha başarılıdır. Bu ilişki PEPİ çalışmasında gösterilmiştir (24). MPA, doğal progesteronlardan daha fazla TG seviyesini düşürürken

daha az androjenik olan dydrogesterone, açlık TG seviyesini daha az düşürür (24). Tibolon'un östrojenik antiöstrojenik, progesteronik ve androjenik etkileri invitro ve invivo gösterilmiştir (25-26). Siseles ve arkadaşları tibolon ile tedavi edilmiş kadınlarda açlık TG seviyesinde azalma ile birlikte intermediate lipoproteinlerde (IDL) %44'e varan azalma göstermişlerdir (27). IDL'nin TG'den zengin lipoproteinlerin bozulmuş katabolizmasını yansıttığı ve özellikle aterosklerotik olduğu kabul edilir. Zaenberg ve arkadaşları tibolon'un yüksek TG diyeti almış oofektomize tavşanlarda aterosklerozu inhibe ettiğini göstermişler, bu etkinin doza bağlı olarak oral 17 beta östradiol ve ethinyl estradiol (EE) ile karşılaştırılmasını yapmışlar ve tibolon'un hiperkolesterolemik diyet ile indüklenmiş aterosklerotik lezyonlara karşı arteriyel damarları koruyabileceği sonucuna varmışlardır.

Bu çalışmada kullanılan HRT modelleri içinde TG kan düzeyini en fazla Tibolonun düşürdüğü ve bu düşüş, yüzde olarak değerlendirilip diğer HRT modelleri ile karşılaştırıldığında tibolonun Est17b+DD kombinasyonu hariç diğer kombinasyonlardan daha üstün olduğu görülmüştür (Tablo 1). EV+ CPA' ya göre %42.475 ($p < 0.05$), CEE+ MPA' ya göre %52.925 ($p < 0.001$), CEE+ DD' ye göre %48.950 ($p < 0.01$) lik, kontrol grubuna göre ise %54.150 ($p < 0.001$) lik bir azalma olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Bu sonuçlara göre; tibolon HDLC ve LDLC seviyesinde oluşturduğu değişikliklerle kardiyovasküler sistem açısından acaba risk mi yaratmaktadır, yoksa TG seviyesinde oluşturduğu düşüşle kardiyovasküler sistemi korumada bir avantaj mı olarak ele alınmalıdır? Buna karar verebilmek için daha ileri çalışmalara, uzun süreli tedavi ve takibe gerek vardır. Diğer yandan bu çalışmada kullandığımız kombine tedavilerde 21 karbonlu 17 hidroksi-progesteron derivelerinin hiçbirinin lipid profiline bir risk faktörü yaratacak şekilde etkilemediği, hatta Est17b+DD kombinasyonunun total kolesterol ve LDLC'yi azaltarak ($p < 0.0187$), HDLC'yi arttırması ($p = 0.0366$) nedeniyle lipid profiline etkisi açısından iyi bir kombinasyon olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ross RK, Paganin- Hill A, Mack TM, Henderson BE. Cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy. Am J Obstet Gynecol 1989,160: 1301.
2. Farish E, Fletcher CD, Hart DM, Teo C, Alazzawi F, Howie C. The effects of conjugated equine estrogens with and without a cyclical progesterone on lipoproteins and HDL subfractions in postmenopausal women. Acta Endocrin 1986,113: 123.
3. Ottosan UB, Johansson BG, Schoultz B Von. Subfractions of high density lipoprotein cholesterol during estrogen replacement therapy: A comparison between progestogens and natural progesterone. Am J Obstet Gynecol 1985,151: 746.
4. The writing group for the PEP. Trial, effect of estrogen on heart disease. Jama 1995, 273: 199.

5. Newnham HH. Estrogens and atherosclerotic vascular disease-lipid factors. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993, 7: 61.
6. Rijykema AHM, Van der Sanden AA, Ruijs AHC. Effect of postmenopausal estrogen-progestogen replacement therapy on serum lipids and lipoproteins: a review, *Maturitas* 1990, 12: 259.
7. Walgh BW, Schiff I, Rasner B, Greenberg L, Rauniker V, Sacks FM. Effect of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991, 325: 1196.
8. Silverstolpe G, Gustafsan A, Samsioe G, Suanborg A. Lipid metabolic studies in oophorectomised women. Effect of three different progestogens. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl.)* 1979; 88: 89.
9. Farish E, Fletcher CD, Hart DM, Lindsay R, et al. Org OD- 14: Long- term effects on serum lipoproteins. *Maturitas* 1984, 6: 297.
10. Kloostenboer HJ, Jaszman LJB, Kicovic PM. Long-term effects of Org-OD-14 in postmenopausal women on lipid metabolism. *Maturitas* 1990, 12: 37.
11. Mendoza N, Suarez AM, Alarno F. Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17 beta-estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause. *Maturitas* 2000, 30:37(1):37.
12. Lloyd G, McGing E, Oooper A. A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 2000, 14(2):99.
13. Farish E, Barnes JF, Fletcher CD. Effects of tibolone on serum lipoprotein and apolipoprotein levels compared with a cyclical estrogen/progestogen regimen. *Menopause* 1999, 6(2):98.
14. Castelo-Branco C, Casals E, Flgueras F. Two-year prospective and comparative study on the effects of tibolone on lipid pattern, behavior of apolipoproteins AI and B. *Menopause* 1999, 6(2):92.
15. Carlson LA, Böttijer LE. Risk factor of ischemic heart disease in man and woman. Results of the 19 years follow-up of the Stockholm prospective study. *Acta Med Scand* 1985, 218: 207.
16. Lapidus L, Bengtsson C, Lindquist O, Sigundsson JA, Rybo E. Triglycerid main lipid risk factor for cardiovascular disease in women? *Acta Med Scand* 1985, 217: 481.
17. Al-azzawi F, Wahab M, Habiba M. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol* 1999; 93(2):258.
18. Castelli WP, Doyle JT, Gorden T, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1977, 55: 767.
19. Heyden S, Heiss G, Hamer CG, Bartel AG. Fasting triglycerides as predictors of total and CHD mortality in Evans Country Bengtsson C. Ischemic heart disease in women. *Acta Med Scand (Suppl)* 1973; 1: 549.
20. Hokanson JE, and Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996,3:213.
21. Fahraeus L, Lorssan-Cohn V, Wallatin L. Lipoproteins during oral and cutaneous administration of estradiol 17 B to menopausal women. *Acta Endocrinol* 1982, 101: 597.
22. Hazard WR, Hoffne SM, Kushwaha RS, et al. Preliminary report: Kinetic studies on the modulation of high density lipoprotein, apolipoprotein and subfraction metabolism by sex steroids in postmenopausal women. *Metabolism*.1984, 33: 779.
23. Wals, B. W., Schiff , I., Rosner, B. et al :Effects of postmenopausal estrogen replacement therapy on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325:1196.
24. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen /progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1995, 273:199.
25. Van der Vies J. Pharmacological studies with (7 α , 17 α)-17-hydroxy-7methyl -19-nor-pregn-5(10)-en-20-yn- 3-one (Org OD 14). *Maturitas (Suppl.)* 1987,1:15.
26. Markiewikz L, and Gurpide E. Invitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestogenic effects of a steroidal drug (Org OD-14) and its metabolites on human endometrium. *J. Steroid Biochem*.1990, 35:535.
27. Crona N, Silfverstolpe G. and Samsioe G. A double-blind cross-over study on the effects of Org OD 14 compared to oestradiol valerate and placebo on lipid and carbohydrate metabolism in oophorectomized women. *Acta Endocrinol* 1983, 102:451.
28. Zanberg P, Peters JML, et al. Comparasion of the antiatherosclerotic effect of tibolone with that of estradiol and ethinyl estradiol in cholesterol-fed, ovariectomized rabbits. *Menopause* 2001,8:96.

Geliş Tarihi: 02.12.2001

Yazışma Adresi: Dr. Zerrin GÖKAY

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi, ANKARA