

## KESİNTİLİ VE KESİNTİSİZ OLARAK VERİLEN ESTROGEN REPLASMAN TEDAVİSİNİN SEX HORMON BAĞLAYICI GLOBULİN VE ANDROGEN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

### The effect of cyclic and continuous estrogen replacement therapy on sex hormone binding globulins and androgen levels

Ercan M AYGEN<sup>1</sup>, Bülent ÖZÇELİK<sup>2</sup>, Mustafa BAŞBUĞ<sup>1</sup>

#### Özet

**Amaç:** Menopozdan sonra düzeyi değişen sex hormon binding globulin (SHBG), serbest testosteron (s-T) ve dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEASO<sub>4</sub>) östrojen tedavisinden etkilenir. Bu nedenle iki farklı şekilde verilen oral konjuge equine estrogen (KEE) tedavisi ile söz konusu hormonların düzeyini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Yirmi beş postmenopozal kadın iki gruba ayrıldı. On üç kadın 0.625 mg/gün KEE (Premarin, Wyeth) sürekli ve 5 mgr/gün medroksiprogesteron asetat (MPA) (Farlutal, Deva) 14-25. günler arası alırken (grup I), 12 kadın 0.625 mg/gün KEE 1-21. günler arası ve 5 mgr/gün MPA 14-25. günler arası (grup II) aldı. Her iki tedavi de 6 ay süreyle verildi.

**Bulgular:** Altı ay sonunda grup içi değerlendirmede SHBG düzeyleri artarken, s-T ve DHEASO<sub>4</sub> düzeyleri azaldı. Gruplar arası karşılaştırmada fark yoktu.

**Sonuç:** İki farklı tedavi rejimi de SHBG, s-T ve DHEASO<sub>4</sub> düzeylerini etkilemektedir. Etki açısından gruplar arası fark yoktu. Altı aydan uzun süreli ve daha geniş hasta grubunda yapılacak benzer çalışmaların gruplar arası farkların saptanmasında daha belirleyici olacağını düşünüyoruz

**Anahtar Sözcükler:** Androjen, Östrojen replasman terapi, Seks hormon bağlayıcı globulin

Çalışmalar östrojen replasman tedavisinin (ERT) osteoporoz, stroke, kardiyovasküler (KVS) hastalıklar, senil demans ve üriner trakt problemlerinin gelişimine karşı faydalı etkilerinin olduğunu göstermektedir (1,2).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Kadın Hastalıkları ve Doğum. Doç.Dr.<sup>1</sup>, Öğr.Gör.Dr.<sup>2</sup>.

Geliş tarihi: 22 Temmuz 2002

#### Abstract

**Objective:** The serum levels of sex hormone binding globulin (SHBG), free testosterone (fT) and dehydroepiandrostenedione sulphate (DHEASO<sub>4</sub>) which differ following menopause, are effected by estrogens. Therefore oral conjugated equine estrogen (CEE) were administered by two different regimens and the consequent hormone levels measured.

**Materials and Methods:** Twenty five postmenopausal women were divided into two groups. Thirteen women received 0.625mg/day CEE (premarin,Wyeth) continuously and 5 mg/day medroxyprogesterone acetate (MPA) (Farlutal, Deva) between 14-25 days (group I).

Twelve patients received 0.625 mg/day CEE between 1-21 days and 5 mg/day MPA between 14-25 days (groupII). Both regimens were given to the patients for 6 months.

**Results:** While levels of SHBG significantly raised, the fT and DHEASO<sub>4</sub> levels significantly decreased within the two groups. However these hormone levels did not differ between the groups.

**Conclusion:** Both regimens affected SHBG, fT and DHEASO<sub>4</sub> levels. But the difference did not show significance between the groups. We conclude that studies in larger groups with a longer treatment period would be more enlightening to determine the difference between the groups.

**Key Words:** Androgens, Estrogen replacement therapy,Sex hormone-binding globulin

Postmenopozal dönemde düzeyinde azalma saptanan sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG) plazma östrojen ve androjen düzeylerinin ayarlanmasında önemlidir(3). Postmenopozal dönemde verilen ERT ise SHBG düzeylerini yükseltir. Artan SHBG düzeyi ise plazma androjenlerinin düzeyini etkiler(3)

Son yıllarda ERT'ne androjen replasman tedavisinin (ART) eklenmesi gündeme gelmekte

Kesintili ve kesintisiz olarak verilen estrogen replasman tedavisinin sex hormon bağlayıcı globulin ve androgen düzeylerine etkisi

ART'nin osteoporozdan korunmada katkısının olacağı, sexual bozukluklara faydalı olabileceği, kişinin kendini iyi hissetmesine yardımcı olabileceği ifade edilmekte (4) fakat buna karşın ART'nin lipid profiline olan olumsuz etkileri nedeniyle istenilen KVS faydasını sağlamıyacağı belirtilmektedir(5-7).

Bu nedenle endogen androgen düzeyine en fazla etki eden ERT verilmiş yöntemini saptayabilmek için kesintili ve kesintisiz tedavi rejimlerinin androgenler ve SHBG üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Postmenopozal dönemde oral olarak verilen kesintili ve kesintisiz konjuge equine estrogen (KEE) + medroksiprogesteron asetat (MPA) tedavilerinin plazma SHBG, dehidroepiandrosteron dion sülfat (DHEASO<sub>4</sub>) ve serbest testosteron (s-T) düzeylerine olan etkilerini saptadık.

## GEREÇ YÖNTEM

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Menopoz Polikliniğinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya 12-24 ay önce menopoza giren, herhangi bir dahili hastalığı olmayan daha önce hormon replasman tedavisi (HRT) almamış 25 postmenopozal kadın alındı.

Hastalar geliş sırasına göre rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 13 kadına sürekli 0.625 mgr KEE(premarin, Wyeth) + 14-25. günler arası 5 mgr medroksiprogesteron asetat (farlutal, MPA) 6 ay boyunca verildi. İkinci gruptaki 12 kadına ise siklusun 1-21.günleri arası 0.625 mgr KEE + 14-25.günler arası 5 mgr MPA 6 ay süreyle verildi.

Çalışmayı II. grupta bulunan 12 kadının tümü tamamlarken I. gruptaki 1 kadın tedaviye uyumsuzluk nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Altıncı ay sonunda I. grupta 12 II. grupta 12 olmak üzere toplam 24 kadın çalışmayı tamamladı.

SHBG (LBK, Wallac Oy, Turku Filland), DHEASO<sub>4</sub> (Immuchem, california, USA), s-T(Diagnostik Systems laboratories Texas, USA) kitleri ile SHBG florooimmünassay yöntemiyle, s-T, DHEASO<sub>4</sub> radyoimmünassay yöntemi ile çalışıldı.

Çalışmaya alınan hastaların vucut kütle indeksi (VKİ) Ağırlık(kg)/ boy<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak belirlendi.

İstatistiksel değerlendirmede grup içinde anova ve post anova (Scheffe) testleri, gruplar arası değerlendirmede student t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş, VKİ'leri Tablo I'de gösterilmiştir. Birinci grupta ortalama yaş ve VKİ'i sırasıyla 49.0 ± 3.11, 26.01± 1.21, ikinci grupta aynı değerler 50.0 ± 1.01, 27.01±0.87 olarak saptandı. Hastaların yaş ve VKİ'leri arasında istatistiksel önemi olan fark saptanmamıştır (p>0.05)

Birinci ve ikinci grubun tedavi başındaki ve 6. ay sonundaki SHBG, s-T, DHEASO<sub>4</sub> düzeyleri tablo II'de gösterilmiştir. Birinci grupta 0. ve 6. ay SHBG değerleri sırasıyla 56.157 ± 9.153 nmol/L, 70.303 ± 6.748 nmol/L. DHEASO<sub>4</sub> değerleri sırasıyla 875.269 ± 90.401 ngr/ml, 788.712 ± 109.97 ngr/ml, s-T değerleri 1.90 ± 0.40 pgr/ml, 1.07 ± 0.11 pgr/ml bulunurken, II. grupta aynı süre sonunda SHBG değerleri 61.986 ±8.118 nmol/L, 69.710 ±5.986 nmol/L, DHEASO<sub>4</sub> 970.709 ± 80.185 ngr/ml, 820.429 ± 97.487 ngr/ml, s-T değerleri 1.8 ± 0.31 pgr/ml, 1.211 ± 0.101 pgr/ml olarak saptandı.

Grup içinde tedavinin başındaki SHBG, DHEASO<sub>4</sub> s-T değerleri, tedavi sonundaki aynı değerler ile, gruplar arasında ise söz konusu değerler tedavinin başında ve sonunda karşılaştırıldı. Gruplar arasında tedavinin başındaki karşılaştırma grupların söz konusu değerler açısından homojen olup olmadığını saptamak için, tedavi sonundaki karşılaştırma başlangıçta homojen olan grupların

tedaviden etkilenme düzeylerini saptamak için yapıldı.

Grup içi karşılaştırmada 6. ay sonunda SHBG değerleri tedavi başına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken 6. ay s-T ve DHEASO<sub>4</sub> değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu.

Gruplar arası karşılaştırmada değerler arasında tedavinin başında ve sonunda istatistiksel önemi olan fark saptanmadı.

**Tablo I.** Çalışmaya alınan kadınların yaş ve VKİ

Gruplar	Yaş	VKİ
I. Grup	49.0±3.11	26.01±1.21
II. Grup	50.0±1.01	27.01±0.87

P>0.05

**Tablo II.** Birinci ve II. gruptaki hastaların tedavi başındaki ve tedavi sonundaki SHBG (nmol/L), s-T (pgr/ml), DHEASO<sub>4</sub> (ngr/ml) değerleri

Gruplar		SHBG	s-T	DHEASO <sub>4</sub>
I. Grup	0. ay	56.157±9.153	1.90±0.40	875.269±90.401
	6. ay	70.303±6.748*	1.07±0.11*	788.712±109.97*
II. Grup	0.ay	61.986±8.118	1.8±0.31	970.709±80.185
	6. ay	69.710±5.986*	1.211±0.101*	820.429±97.487*

\*Grup içinde karşılaştırıldığında başlangıç değerlerine göre anlamlı P<0.05

## TARTIŞMA

ERT kesintili ve kesintisiz rejimler şeklinde verilebilir. Kesintili rejimlerde östrojene ara verilen dönemlerde vazomotor semptomlar ortaya çıkabilmekte, Lp(a) üzerine olan faydalı etkiler azalabildiği ifade edilmektedir (1,8). Tedaviye ara verilen bu dönemler kümülatif olarak 6 aylık bir dönemde 40 gün civarında olmaktadır. Bu süre ise tedavinin yaklaşık %20-25'ine karşılık gelmektedir. Kesintili tedavilerde vazomotor semptomların döndüğü ilaç kullanılmayan tedavi dönemlerindeki E<sub>2</sub> düşmesinin 6. ay sonundaki serum SHBG, DHEASO<sub>4</sub>, Serbest testosteron (s-T) düzeylerine etkisini saptamayı amaçladık.

Serum DHEASO<sub>4</sub>, s-T düzeyleri daha önceleri birçok kez farklı östrojen tipleri ve farklı verilmiş yolları ile çalışılmış fakat saptanan düzey değişikliği ile ilgili fikir birliğine varılamamıştır. (3,9-12).

SHBG postmenopozal dönemde düşer ve ERT ile yükselir. SHBG'deki bu düzey değişikliği plazma androgen düzey değişikliğine de yol açar(2). Oral yolla verilen östrojenlerin serum SHBG düzeylerini diğer verilmiş şekillerine göre daha fazla artırdığı belirtilmiştir(13). Bu yükselişin kesintili ve kesintisiz ERT sonundaki düzeyleri bu güne kadar kıyaslanamamıştır. Castello-Bronco ve ark. (12) yaptıkları çalışmada östrojen tedavisine progesteron eklensin yada eklenmesin SHBG düzeyinde artış saptamışlardır. Bu nedenle biz hastalarımızı seçerken fizyolojik menopozu olan kadınlar arasından seçtik.

Bizim saptadığımız tedavi değerleri her iki grupta da 6. ay sonunda belirgin bir biçimde artış

göstermekteydi. Gruplar arası karşılaştırmada ise hem tedavi başındaki hem de 6. ayın sonundaki değerler açısından fark saptanamamakla birlikte kesintisiz tedavi alan gruptaki artışın yüzde olarak daha belirgin olduğunu gördük.

Karaciğerde sentez edilen SHBG özellikle androgen ve östrojenleri taşıyan bir proteindir. Artmış SHBG düzeyleri s-T'da azalmaya yol açabilir. Bu hem ERT'nin yol açtığı SHBG düzeyindeki artışa hem de ERT ile azalan gonadotropinlerin over stromasından daha az s-T salgılatmasına bağlıdır. Bu da sexual yaşamda bozulmaya ve yorgunluk isteksizlik gibi bir takım androgen azlığında görülebilen semptomlarda artışa yol açabilir(3). Buna karşın azalmış androgen düzeyleri olumlu lipid lipoprotein profiline yol açar. Bu ise KVH oranında azalmayla birlikte. Bu durumda hekimin hastanın ihtiyaç ve sağlık parametrelerine göre davranmasını gerektirir.

Biz 6 aylık KEE tedavisi sonunda gerek s-T gerekse DHEASO<sub>4</sub> düzeylerinde anlamlı bir düşme saptadık. Bu sonuçlar Casson ve ark (3) ile Andersson ve arkadaşları (14)'nın DHEASO<sub>4</sub> ve s-T'da bulunduğu düşmeyle uyumluydu.

Buna karşın bizim verilerimiz Stomali ve ark (15)'nin yaptığı ve sonuçta ERT'nin DHEASO<sub>4</sub> ve s-T düzeylerini değiştirmedeği sonucuna vardıkları çalışmalarıyla çelişkili görülmektedir. Gruplar arası karşılaştırmada söz konusu değerler açısından fark saptamadık. Bu ise ERT rejimine 5-6 gün gibi kısa sürelerde ara vermenin androgen düzeylerinde 6. ay sonunda değişim yapmadığını gösterebilir. Kesintisiz rejimde istatistiksel önemi olmasa da 6. ay sonunda oluşan yüzde farkın 6 aydan daha uzun süren tedavilerde istatistiksel anlamlı hale gelmeyeceğinin araştırılması gerekmektedir.

Bu amaçla benzer çalışmanın daha geniş gruplar üzerinde ve uzun süreli planlanmasının gerektiğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 256-261.
2. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and sex hormone-binding globulin levels throughout the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832-2838
3. Casson PR, Elkand-Hirsch KE, Buster JE, Hornsby PJ, Carson SA, Snabes MC. Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgen. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 995-998
4. Sands S, Studd J. Exogenous androgen in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 98: 76S-79S.
5. Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, Addison WA, Wiita B, Downey LJ. Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptom and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 529-537
6. Kos-Kudla B, Ostrowska Z, Marek B, Ciesielska-Kopacz N, Kajdaniuk D, Kudla M. Effects of hormone replacement therapy on endocrine and spirometric parameters in asthmatic postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2001 Aug;15: 304-311
7. Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM. Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Nov;53: 561-568
8. Serin IS, Aygen EM, Başbuğ M, Saraymen R, Narin F, Tayyar M. Continuous versus cyclical transdermal oestrogen replacement therapy in postmenopausal women: effects on lipoprotein (a) and nitric oxide levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 43-45
9. Aygen EM, Tutuş A, Tayyar M. Medroksiprogesteron ile birlikte verilen konjuge östrojen ve 17β östradiolun sex hormon binding globulin, dehidroepiandrosteron sülfat ve serbest testosteron düzeylerine etkisi. *Türk Fertilite Dergisi* 1998;1-2:80-85.

10. Refn H, Kjaer A, Lebech AM, Borggard B, Schierup L, Bremmelgaard A. Metabolic changes during treatment with two different progestogens. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 374-377.
11. Pang SC, Greendale GA, Cedars MI et al. Long term effect of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 1993; 17: 113-122.
12. Castello-Bronco C, Casals E, Sanllehy C, Merlo-Gonzales J. Effect of oophorectomy and hormone replacement therapy on plasma lipids. *Maturitas* 1993; 17: 113-122.
13. Başbuğ M, Aygen E, Tayyar M, Muhtaroglu S, Demir İ, Ökten S. Twenty two weeks of transdermal estradiol increases sex hormone-binding globulin in surgical menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 149-152
14. Anderson B, Mattson LA, Hahn L et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with non-insulin dependant diabetes mellitus. *J Clin Endoc Metabolism* 1997; 82: 638-643.
15. Stomali M, Hartman B, Spinetti A et al. Effect of hormonal replacement therapy on plasma sex hormone-binding globulin, androgen and insulin-like growth factor-1 levels in postmenopausal women *J Endoc Invest* 1996; 19: 535-541