

ÖSTROJEN ve E VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN SERVİKOVAGİNAL YAYMA PREPARATLARINDA MATÜRASYON İNDEKSİNE ETKİSİ*

Uzm. Dr. Sema ZENGEROĞLU**, Op. Dr. Orhan S. AKSAKAL***

ÖZET: Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Menopoz bölümüne müracaat eden toplam 3800 hasta arasında seçilen yaşları 45-64 arasında değişen 560 hastanın tedavi öncesi servikovaginal yayma preparatları değerlendirilmiştir. III gruba ayrılan hastalardan I. gruba E vit (200 mgr/gün). II. gruba Konjuge östrojen (0,625 mgr/gün) III. gruba Konjuge östrojen (0,625 mgr)+E vit (200 mgr) başlanmıştır. Hastaların 9. ay kontrollerinde alınan servikovaginal yayma preparatlarında matürasyon indeksi bakılmıştır. III. gruptaki hastaların başlangıçta atrofik olarak tanı alan yayma preparatlarında diğer gruplara oranla belirgin düzelleme gözlenmiştir (%31) (Matürasyon indeksinde sağa kayma) istatistiksel olarak Ki-Kare test grubu kullanılmıştır (p<0,05). Bu çalışmamız hücre yenilenmesine ve vaginal epitelin PH'sının değişmesine etkisi olduğu savunulan antioksidan terapinin östrojenle kombine edildiğinde daha olumlu sonuçlar verdiğine dair yapılan yayınlara yeni boyut kazandırması açısından önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Menapoz, östrojen, servikovaginal yayma, antioksidan.

SUMMARY: THE EFFECT OF OESTROGEN AND VITAMIN E TREATMENT ON THE MATURATION INDEX OF CERVICOVAGINAL SMEAR: In The Department of Menopause of Dr. Zekai Tahir Burak Hospital, among the 3800 patients, 560 were selected with age range between 45-64. Before the treatment, patients cervicovaginal smear was analysed. The patients were divided into three groups. The first group was given vitamin E (200 mgr/daily); the second group: conjugated oestrogen (0.625 mgr/daily); the third group: conjugated oestrogen (0.625 mgr/daily) + vitamin E (200 mgr/daily). In the routine check-up of the ninth month, patient's cervicovaginal smear was repeated. When compared with the other groups, there was clear improvement in the group, who were diagnosed atrophic at the beginning (%31). (A shift to the right in the maturation). Statistically Chi-Square Test was used. This study has importance since proved once more the previous studies which claimed that when antioxidant therapy is combined with oestrogen, it gives better result in the cell renewal and change in the pH of the vaginal epithelia.

KEY WORDS: Menopause, oestrogen, cervicovaginal smear, antioxidant.

GİRİŞ ve AMAÇ

Menopoz reproduktif çağıdaki kadın yaşamında bir kilometre taşıdır. Menstruasyonun kalıcı olarak durması anlamına gelmektedir. Menopoz yaklaştıkça over fonksiyonları azalmaya başlar, ovaryum fonksiyonlarının tam kesilmesinden sonra yaymanın atrofik hale gelmesi doğaldır ve parabazal hücrelerin hakimiyeti vardır. Postmenopozal kadınların %21'inde tam atrofik yayma, %40'ında orta derecede östrojenik aktivite, %10'unda yüksek östrojenik aktivite bulunabilir (1,2). Ovaryum fonksiyonlarının durması ile östrojen yapımı da durduğundan olmayan hormonun yerine konması şeklinde bir tedavi gerekir. Minimal etkili dozun saptanmasında vaginal yayma iyi bir yol gösterici (3). Ancak çoğunlukla bir yaymada östrojen etkisinin derecesi saptanmak istenir, bu nedenle östrojen etkinin derecesini anlatan çeşitli metodlar tanımlanmıştır. Hepsinde ortak olan sınır şudur: Yalnız östrojen etkisi olduğu zaman bu metodlar östrojenin matürasyon etkisi üzerine dayanır, bunlar matürasyon indeksi ile eozinofil ve karyopiknotik indekslerdir. Östrojen vagina ve ektoserviksi örten hücreleri proliferatif ve olgunlaştırıcı olarak etkiler (3).

E vitaminin en çok kabul görmüş biyolojik fonksiyonu antioksidan özelliğidir, bunun yanı sıra, hücre kültürü çalışmalarından elde edilen bilgilere göre lipit peroksidasyonu nedeniyle hücre büyümesi durduğunda d alfa tokoferol engeli ortadan kaldırarak büyüme ve çoğalmayı tekrar stimüle edebilmektedir (4,5). Bu noktayı göz önüne alarak bu çalışmamızda hücre yenileme özelliğine katkıda bulunan her iki maddeyi kombine ederek vaginal epitelin yenilenebilme özelliğini göstermeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Menopoz bölümüne müracaat eden 3800 hasta arasından seçilen 560 hastanın tedavi öncesi servikovaginal yayma preparatları uygun şartlar sağlandıktan sonra (skuamokolumnar bileşke ve vagina yan duvardan ayrı lama) iki lam üzerine alındı, saç spreyi ile standart fiksasyon sonrası patoloji bölümünde Papanicolaou tekniği ile boyandıktan sonra aynı uzman patalog tarafından değerlendirildi. Başlangıç smearleri bütün hastalarda atrofik olarak yorumlandı (Resim-1). III gruba ayrılan hastalardan I. gruba E vit (200 mgr/gün), II. gruba Konjuge östrojen (0.625 mgr/gün), III. gruba Konjuge östrojen (0.625 mgr/gün) + E vit (200 mgr/gün) rejimleri uygulandı. Her bir grup 9. ayda kontrole çağrıldı. 9. ay kontrollerinde servikovaginal yayma preparatları alındı ve tekrar değerlendirildi. Östrojen etkisi için matürasyon indeksi (Mİ) kullanıldı.

Matürasyon indeksi: Bu indeks, vagina epitelinin değişik tabakalarına ait hücrelerin sayılarak bunların yüzde oranına göre tanımdır. Her sahada en azından 2x100 hücre sayılır (x40 büyüme objektifi kullanılarak) ve parabazal, intermedier ve süperfiyal hücreler aşağıdaki tabloya yüzde olarak kaydedilir (Tablo I).

TABLO I: MATÜRASYON İNDEKSİ HESAPLANIRKEN KULLANILAN TABLO.

P	I	S

* Bu çalışmanın bir kısmı 1. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik kongresinde poster olarak sunulmuştur (2-6 Haziran 1996 Antalya).

** Dr. Zekai Tahir Budak Kadın Hastanesi Patoloji Uzmanı.

*** Dr. Zekai Tahir Budak Kadın Hastanesi Kadın Doğum Başasıstanı

Tıpkı lökosit formülünde olduğu gibi parabazal hücrelerin yüzdesi sola yazılır, zira bunlar en az gelişmiş hücrelerdir, en çok gelişmiş hücre olan süperfisyaller ise sağa yazılır. Parabazal hücre artması sola kayma olarak gösterilir, buna karşılık süperfisyal hücrelerin artması sağa kaymayı gösterir.

Çalışmamızı değerlendirirken istatistiksel analiz için Ki-Kare testi kullanılmış olup $p < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Serimizi oluşturan hastaların yaşları 45-64 arasında idi. Hastalar tedavi öncesinde 45-54 ve 55-64 yaş gruplarına ayrıldı. I. gruptaki 185 hastanın 90'ı 45-54 yaş grubunda, 95'i 55-64 yaş grubunda idi. I. gruptaki hastalarda 200 mgr/gün E vit başlandı (Tablo II).

TABLO II: YAŞ GRUPLARINA GÖRE TEDAVİ PLANLANAN GRUPLARIN DAĞILIM ORANLARI

	GRUPI	GRUPII	GRUPIII
45-54Y	90	100	95
55-64Y	95	92	90

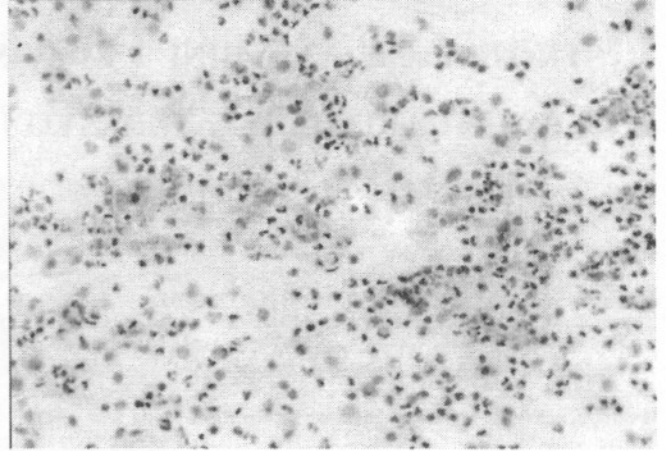
II. gruptaki 192 hastanın 100'ü 45-54 yaş grubunda yer alırken 92'si 55-64 yaş grubundadır. Bu gruptaki hastalara 0.625 mgr/gün konjuge östrojen başlandı. III. gruptaki 185 hastanın 95'i 45-54 yaş grubunda iken 90'ı 55-64 yaş grubundadır. Bu gruptaki hastalara 0.625 mgr/gün konjuge östrojen + 200 mgr/gün E vit başlandı.

I. gruptaki 185 hastanın 7'sinde matürasyon indeksinde sağa kayma gözlemlendi (%3,7). Hastaların 4'ü 45-54 yaş grubunda, 3'ü 55-64 yaş grubunda yer almaktadır. II. gruptaki 192 hastanın 32'sinde matürasyon indeksinde sağa kayma gözlemlendi (%16,5). Hastaların 17'si 45-54 yaş grubunda, 15'i 55-64 yaş grubundadır. III. gruptaki 185 hastanın 59'unda katürasyon indeksinde sağa kayma gözlemlendi (%31,45). Bu hastaların 39'u 45-54 yaş grubunda 20'si ise 55-64 yaş grubunda yer almaktadır (Tablo III).

TARTIŞMA

Bütün hücreler değişen derecelerde oksidatif atak gösterirler. Biz bunları organizmada serbest radikaller oluşturma ve oksidatif enzim sistemlerinde dejeneratif değişiklikler şeklinde gözleriz. Vücuttaki antioksidan sistemler membran lipid peroksidasyonu ve eritrosit hemolizi şeklinde defans mekanizmaları geliştirmiştir (4,5); İşte antioksidan kabul edilen vitaminler (A;C;E) bu savunma mekanizmalarını destekleyerek vücuttaki serbest radikal oluşumunu ve hücre dejenerasyonun önlemler (4,5,6).

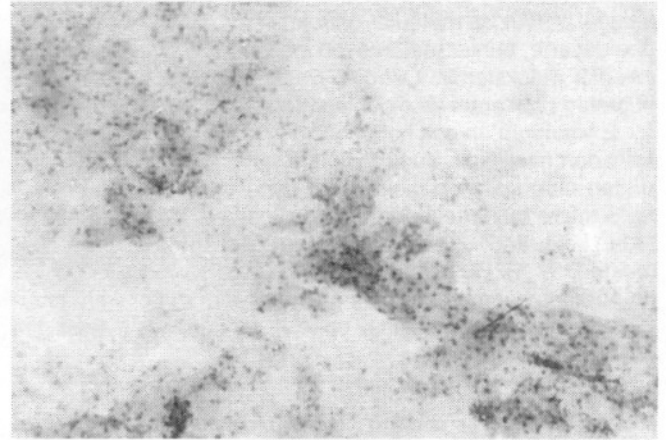
Bir antioksidan vitamin olan E vitamini biyolojik membranlardaki en etkili zincir kırıcı özelliğinden dolayı membran stabilitesine katkıda bulunur, önem taşıyan hücre içi yapıları oksijen serbest radikallerine ve lipid peroksidasyonunun reaktif ürünlerine karşı korur. Ayrıca E vitamini uyarı-transdüksiyon bağlantılarını modüle ederek hücreyi strese karşı korur, lipid peroksidasyonuna yol açan engel, ortadan kaldırarak hücre büyümesini stimüle eder (7,8,9,10).



Resim 1. Tedavi öncesi atrofik olan servikovajinal yaymalar (PAP 10x15).

Östrojen, vagina ve ektoserviksi örtün hücreleri proliferatif ve olgunlaştırıcı olarak etkiler, böylece onların büyüme ve diferansiyasyonunu sağlar, östrojen etkisi altında incele ve atrofik olan epitel gelişerek kalınlaşır ve çok tabakalı olur, tam atrofik epitelde sadece bazal hücreler vardır. Bu tabakanın üstünde tek sıra halinde bulunan küçük parabazal hücreler vaginal yaymada eksfoliye olur ve görülürler.

Östrojen etkisi altında epitel gelişmeğe başlar ve kalınlaşır. Daha sonraki devrede epitel daha olgunlaşır ve daha fazla diferansiye olur. Parabazal tabaka üzerinde ayrı bir intermedier tabaka meydana getirir ve bu tabakanın kalınlığı da bir çok hücre sıralarının etkilenmesiyle yavaş yavaş artar. Bu faz yaymada kendini hücrelerdeki değişikliklerle gösterir, parabazal hücreler intermedier hücrelerle kaplandığında eksfoliye olmaz ve artık yaymada da görünmezler. Bunların yerine önceleri mavi-gri renkte boyanan küçük intermedier hücreler sonrada eozinofilik boya alan pembe görünen daha büyük hücreler geçer (1,2,3). Tam östrojeniasyon sağlandıktan sonra vagina epiteli birçok hücre sıraları kapsayan kalın bir yapıya sahip olur, intermedier tabakaların üstünde süperfisyal tabaka meydana gelir, bu tabaka geniş, düz ve piknotik nüve kapsayan hücrelerden oluşur.



Resim 2. Tedavi sonrası düzelme izlenen yaymalara örnek (PAP 10x15).

TABLO III: HER HASTA GRUBUNDA TEDAVİYE BAĞLI DÜZELME ORANLARI

Grup I		Grup II		Grup III		
Yaş grupları	MI Düzelen	Toplam yüzde	MI Düzelen	Toplam yüzde	MI Düzelen	Toplam yüzde
45-54	90-4		100-17		95-39	
55-64	95-3	%3,7	92-15	% 16,5	90-20	%31
p<0.05			p<0.05		p<0.001	

şur ve eksfoliy olarak yaymada görülür. Normal koşullarda Papanicolau tekniği ile pembe renge boyanırlar.

Menopozda organizma büyük değişimler içindedir, bunların nedeni hormon balansının bozulmasıdır. Kan düzeyleri ölçülerek yapılan testlere ilaveten hormonal değişiklikleri yayma preparatlarında gözlemleyebiliriz. Menopozda yaymanın atrofik hale gelmesi doğaldır. Tam atrofiyi ise her iki overin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra görüyoruz. Karyopiknotik indeks bu tip ile atrofik tipi tam ayırt edemediğinden değerlendirmede yeterli değildir, onun için matürasyon indeksi kullanılması uygundur.

Bizim çalışmamızda natürel menopoza girmiş, başlangıç östrojen düzeyleri düşük olan hastalar seçilmiştir. Sadece I. grup hastada östrojen düzeyleri yüksek ve yayma preparatları hafif atrofiktir.

Tranquilli ve ark. transdermal östradiol ve medroksiprogesteron asetat kullanarak antioksidanların kan düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında, düşük antioksidan düzeylerinin hastalarda östrojenle progesteron kombine edildiğinde düzeldiğini gözlemişlerdir (11).

Mikhail ve ark. 1994'teki çalışmalarında azalan antioksidan seviyelerinin vaginal epitel hücreleri üzerine etkisini araştırmışlardır, 22 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında azalan pH'nın ve epitelyal dejenerasyonun vaginal candidiasis gelişmesine yol açtığını göstermişlerdir, Beta-Karoten ihtiva eden preparat verdikleri bu hastaların vaginal pH'ları yükselmiş candida enfeksiyonlarında düzelmeye izlenmiş, epitelyal matürasyonda süperfisyal hücre lehine kayma gözlenmiştir (12).

Ayrıca postmenopozal kadınlarda biyokimyasal tetkikle azaldığı gösterilen antioksidan enzimleri ölçen Kumar ve ark. benign ve malign meme tümörlerinin antioksidan tedavi sonrası daha ılımlı seyrettiğini göstermişlerdir (6).

Araştırmalar postmenopozal östrojen tedavisinin antioksidanlarla kombine edildiğinde kardiovasküler fonksiyonları bozulan kadınlarda olumlu sonuçlar alındığını gösteren çalışmalarında olayın hücre düzeyinde yenilenmeye yol açtığını savunmuşlardır (13,14,15).

Bu noktadan hareketle yaptığımız çalışmada I. grupta yer alan 185 hastaya 200 mgr E vit. uygulandığımızda sadece 7 hastanın 9. aydaki servikovajinal yayma preparatlarında epitelyal olgunlaşma ve sağa kayma gözlemledik (%3,7). Bu oran Mikhail, Palan ve Basu'nun(12) tüm hastalarında saptadıkları düzelmeye göre oldukça düşük ve anlamsızdır (Ki-Kare testi p< 0.05).

II. grupta konjuge östrojen (0,625 mgr) başladığımız 192 hastanın sadece 32'sinde 9. ay kontrol yaymalarında matürasyon indeksinde sağa kayma gördük (%16,5). Bu oran Elias ve ark.(3) östrojen servikal smear'i süperfisyal hücre lehinde tutar, şeklindeki sonuçlarına göre düşük ve anlamsızdır (Ki-Kare testi p<0.05).

III. gruptaki 185 hastaya 200 mgr Evit+0,625 mgr. konjuge östrojen uygulandı. 9 ay servikovajinal yayma preparatlarında 59 hasta da matürasyon indeksinde sağa kayma gözledik (%31). Bu oran gruplar arasında kıyaslanınca anlamlı sonuç verdi (Ki-Kare testi p< 0.001).

55-64 yaş grubu için I. grupta 95 hastadan 3 hasta, II. grupta 92 hastadan 15'i, III. grupta 90 hastadan 20'si metürasyon indeksinde olumlu değişiklik göstermiştir.

Gruplar kendi aralarında kıyaslanınca yaşa bağlı anlamlı değişiklik açısından grup I ile grup II arasında anlamlı bir değişiklik gözlenirken (Ki-Kare testi p<0.001), grup I ve III arasında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Grup III en iyi tedaviye cevap veren grup olarak yorumlanmıştır (Resim 2). Bu oranlar vaginal epitelin pH'sı gelişimi üzerine çalışan Mikhail ve ark. sonuçlarıyla uyumludur.

Sonuç olarak östrojen post menopozal kadınlarda dengeli olarak kullanıldığında genital sistem de hücrel atrofiyi önlemekle beraber, bazı durumlarda yetersiz kalmaktadır. Biz bu çalışma ile östrojenle birlikte antioksidan vitamin olan E vitaminin epitelyal matürasyonu artırdığı ve 45-54 yaş grubunda daha iyi sonuç verdiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Rubio CA, Hvalec C, and Pareja A. Acta Cytol, 1967, 1:176.
2. Bounds W, Grubb C, Metaxas N, Vessey M. A randomized comparative trial of the performance of the Ayre and Armavical cervical spatule. Br. J. Obstet. Gynecol 1976;83:981-987.
3. Elias A, Linthorst G, Bekker B, Vooijs PG. The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes. Acta. Cytol. 1982;27/3:225-29.
4. Rifici VA, Khachaderian AK. Dietary supplementation with vitamin C and E inhibits invitro oxidation of lipoproteins. J. Am Coll Nutr 1993;12:631-37.
5. Meydani SN, Hayek M. Vitamin E and immune response in chandra RK. ed proceedings of international conference on nutrition and immunity, St. Johns Newfoundland; acts. Biomedical publishers and distributors 1992:105-28.
6. Kumar K, et al. Changes observed in antioxidant system in the blood of post menopausal women with breast cancer. Biochemistry international. 1991; 25:371-80.
7. Kleinvelde HA, et al. Oxidation resistance, oxidation rate, and extent of oxidation of human low-density lipoprotein dependent on the oleic acid content to linoleic acid content: studies in vitamin E deficient subject. Free radic. Biol. Med. 1993;15:278-80.
8. Meydani SN, et al. Vitamin E supplementation enhances cell mediated immunity in healthy elderly subject. Am. J. Clin Nutr 1990;52:557-63.
9. Meydani SN, Leka L., Loslewski R, Long term vitamin E supplementation enhances immune response in healthy elderly. FASEB J. 1994;8:A274.
10. Meydani SN, Meydani M, Leka L., Gong J, Blumberg JB. Effect of long term vitamin E supplementation on lipid peroxidation and immune responses of young and old subject. FASEB J. 1993;7:A415.
11. Tranquilli AL., Mazzanti L., Cuguni AM, et al. Transdermal estradiol and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy are both antioxidants. Gynecol. Endocrinol. 1995; 9 (2): 137-41.
12. Mikhail MS, Palan PR, Basu J, et al. Decreased beta-carotene levels in exfoliated vaginal epithelial cells in women with vaginal candidiasis. Am. J. Reprod. Immunol. 1994;32(3):221-25.
13. Saman SA., Crawford MH. Estrogen and cardiovascular function after menopause. J. Am. Coll. Cardiol 1995;26(6):1403-10.
14. Jeandel C, et al. Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. Gerontology, 1989; 35:275-82.
15. Southom PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. Mayo Clin Proc. 1988;63:381-89.