

Menopousale klagtes

Deur Dr. EJ van Rooyen

In die Romeinse tyd 2000 jaar gelede, was die lewensverwagting van vroue slegs 25 jaar. In die vyftienhonderd jaar daarna het dit slegs met tien jaar toegeneem. Dit was eers in die begin van hierdie eeu dat die gemiddelde lewensverwagting van vroue die menopousale ouderdom bereik het. Slegs 28% van die vroue in die Middeleeue het tot die menopouse gelewe. In die Westerse lande bereik tans ongeveer 95% van die vroue die menopouse. Hulle leef vir nog 'n derde van hulle lewensduur daarna (Zador 1977).

Die ovarium is die engste endokriene klier by die mens wat sy werking staak voor die einde van die lewe. Dit veroorsaak 'n hormonale wanbalans met verreikende gevolge vir die vrou.

Ongeveer 5% van die werkende vroue tussen 45 en 55 jaar moet hulle werk staak weens die erns van hulle klagtes (Lauritzen 1977). By 15-20% van die vroue is die klagtes uitgesproke, by ongeveer 30% is dit matig. By die oorblywende vroue is daar nie klagtes nie, of hulle verduur dit in stilte.

'n Verklaring hiervoor is dat die biniere in staat is om voldoende androsteendioon te vorm wat in die periferie omgesit word na estrogeen. Sekere afwykings ontstaan aanvanklik ongemerk, soos osteoporose wat by ongeveer 25% van die postmenopousale vrou voorkom (Notelovitz 1978).

Patogenese

Die ovaria begin geleidelik hulle funksie verloor en daar ontstaan 'n jarelange periode van toenemende estrogeenonttrekking. Dit staan beken as die klimakterium. Dit begin by die eerste frekwensie-afname van

ovulasie en eindig by die atrofie van die sekondêre geslagskenmerke.

'n Definitiewe mylpaal in hierdie periode is die menopouse, wanneer die menstruasie finaal ophou. Die menopouse is voltooi na een jaar van amenorree (Zador 1977).

Die klimakterium werk in drie fases verdeel:

Fase een (premenopousal)

Die eerste teken van die klimakterium is 'n afname van die ovulasiefrekwensie. Wanneer ovulasie ophou, word daar nie progesteron gevorm nie en die endometrium word nie gestimuleer tot in die sekretoriese fase nie. Tussen 40 en 45 jaar is ongeveer 25% van die siklusse anovulatories (Zador 1977). (Volgens Notelovitz 1978 beloop die persentasie 75%.) Die gevolg hiervan is dikwels verkorte menstruele siklusse en/of disfunksionele bloedinge.

Die estradiolproduksie begin reeds daal 'n paar jaar voor die menopouse en vasomotoriese afwykings kom soms op hierdie vroeë stadium voor.

Soos die ovariële estrogeenproduksie daal, verdwyn die positiewe en negatiewe terugkoppeling na die hipotalamus en die hipofiese. Hierdie sentra verhoog hulle produksie van vrystellingshormone en gonadotropienes. FSH styg die meeste, en die LH/FSH-verhouding verander van \pm na \pm 0,4-0,7 (Lauritzen 1977).

Maksimale LH- en FSH-vlakke kan die menopouse met 'n aantal jare voorafgaan en dit bly verhoog tot die begin van die senium 15-20 jaar later, wanneer hulle met 40-60% daal, maar hulle bly hoër as in die voortplantingsjare, wat dui op 'n lewenslange intakte endokriene funksie van die hipotalamus en die hipofiese.

Fase twee (perimenopousaal)

Soos die ovariumfunksie verder daal, ontstaan 'n ernstige endokriene wanbalans wat klagtes van verskillende grade tot gevolg kan hê. Die ovaria kan nog vir 'n paar jaar 'n geringe hoeveelheid estrogeen vorm.

Die perifere omsetting van ongeveer 2% androsteendioon na estroon word die hoofbron van estrogeen vir die vrou. Die estroonvlakke is hoër by vetsugtige vroue en by lewersiektes, en is 'n moontlike verklaring vir die individuele variasie van die erns van die klagtes en die ouderdom waarop hulle ontstaan (Zador 1977).

Fase drie (postmenopousaal)

Estroon is die belangrikste estrogeen en word gevorm deur omsettings in nie-endokriene weefsel. Klein hoeveelhede estradiol word ook gevorm uit estroon, testosteroon en androsteendioon. Lg. word by die postmenopousale vrou gevorm in die biniere en ook deels in die ovaria.

Simptome

Endokriene simptome

- Onreëlmatige bloedinge vind dikwels plaas, afgewissel met periodes van oligomenorree, menorragie of polimenorree. Daar is 'n ongeopponeerde estrogeenstimulasie van die endometrium, wat 'n hiperplasie veroorsaak. Die postmenopousale endometrium neem een van drie vorms aan: seniele endometrium, dun atrofies; sisteuse endometrium, proliferasie en sisteuse kliere; adenomateuse hiperplasie, aktiewe hiperplasie, soms polipoed (lg. vorm gaan dikwels gepaard met ca. in situ) (Notelovitz 1978)

- Die „menopousale sindroom” is 'n groep simptome wat dikwels saamgaan, nl. warm gloede, sweet

Na bladsy 8

Menopousale klagtes

en duiseligheid. Estrogeen het 'n *parassimpatometiese* stabiliserende uitwerking op die talamus en skielike veranderings van die plasma- en weefsel-estrogeenvlakke gee aanleiding tot „vegetatiewe storms“, wat beskou word as tevergeefse pogings van die hipotalamus om die homeostatische balans te herstel. Die perifere vasomotoriese uitwerkings ontstaan deur die servikale simpatrikus en vind hoofsaaklik in die boonste liggaamshelfte plaas. Geen verband is gevind tussen die warm gloede en FSH- en LH-vlakke nie (Lauritzen 1977).

● **Regressie van die teikenorgane.** Estrogene stimuleer die groei van kollageen. Die tekort van estrogene wat tydens die klimakterium ontstaan, het 'n invloed op die vel. Volgens een proef is daar nie 'n verskil in veldikte van die gluteale area tussen die ouderdom van 25 en 76 jaar nie (Notelovitz 1978), maar met toenemende ouderdom ondergaan die vulva atrofie.

Veral die vel van die perineale area bind en metaboliseer estrogeen, en word daardeur beïnvloed. Die atrofie van die vulva kan tot 'n patologiese mate plaasvind waardeur vernouing van die introïtus ontstaan. Distrofiese veranderings van die vulva (kraurosis, leukoplakie en lichen sclerosus et atrophicus) en pruritus vulvae kom meer dikwels voor, maar daar is geen bewys dat 'n estrogeentekort 'n rol speel nie.

Karsinoom word by 5% van die vulvadistrofieë aangetref, en by 'n verdere 5% van die pasiënte sal dit binne die volgende drie tot vyf jaar ontstaan. Daarom moet alle letsels van die vulva met agterdog bejeën word (Notelovitz 1978).

Die vaginale epiteel word dun en vatbaar vir ulserasies en infeksies. Die elastisiteit verminder en die vagina verkort en vernou. Op 'n sitologiese smeer vermeerder die aantal parabasale selle en die maturasie-indeks verskuif na links (verhouding van parabasale, intermediëre en oppervlakkige selle). Die aanwesigheid van parabasale selle dui op 'n atrofiese epiteel a.g.v. 'n estrogeentekort en hulle verdwyn met behandeling.

Die daling van estrogene veroorsaak 'n afname van glikogeeninhoud van die vaginale epiteel, 'n verandering van die vaginale pH en die Doderleinbasille word deur ander bakterieë vervang. Dit verhoog die

vatbaarheid van die vagina vir infeksie en irritasie, wat saam met die verskimpeling verantwoordelik is vir klagtes van dispareunie.

Die organismes wat postmenopousaal die meeste infeksies veroorsaak, is nog altyd trichomonas, monilia en h. vaginalis, maar 'n mens moet onthou dat postmenopousale vroue nie immuun is teen n. gonorrhoea nie. Wanneer die infeksie deur ander gemengde bakterieë veroorsaak word, is estrogeenbehandeling (sistemies of lokaal) meestal voldoende (Notelovitz 1978).

Die serviks krimp a.g.v. die estrogeentekort, totdat die portio vaginalis nie meer in die vagina projekteer nie en die uitwendige ostium gelyk kom met die vaginale koepel. (Dit vind eers laat in die klimakterium plaas.) Voordat dit plaasvind, is daar 'n oormatige produksie van servikale slym a.g.v. ongeopponeerde estrogeenaktiwiteit.

Die serviksepoteel word dun en bloei maklik met trauma (bv. spekulum). 'n Mens moet dit onderskei van patologiese bloedings.

Die uterus verskrimp ook tydens die klimakterium, maar is soms vergroot. 'n Mens moet altyd die moontlikheid van 'n endometriale karsinoom oorweeg. Bloedings wat postmenopousaal plaasvind, is baie meer verdag as perimenopousale bloedings. Sekere faktore predisponer tot endometriumkarsinoom soos vetsug, hipertensie, diabetes, lewersiektes, anovulatoriese infertilititeit en kortikale hiperplasie van die ovaria.

By vet vroue is die ekstra-ovariële vorming van estroon verhoog en 'n verhoogde estroonvlak word ook gevind by vroue met adenokarsinoom (Notelovitz 1978.) Daarom moet 'n mens versigtig wees met die toedien van estrogeenterapie.

Die ovaria produseer postmenopousaal 50% van die testosteroon en 33% van die androstendion. Weens die aantal anovulatoriese siklusse is die swangerskapinsidensie tussen 45-49 jaar 1,3 per 1000. Na 50 jaar ontstaan swangerskappe selde, maar sporadiese ovulasies vind nog plaas.

Daar word voorgestel dat kontrasepsie deur die vrou toegepas word tot een jaar na die menopouse (Notelovitz 1978). Orale kontrasepsie word nie aanbeveel nie, want op dié ouderdom verhoog dit die kans

op veneuse trombose en miokardiale infaraksie. Orale progesterone en intra-uterine apparaatjies verhoog die frekwensie van abnormale bloedings, wat kommer oor die aanwesigheid van 'n karsinoom kan wek.

Meganiese metodes is 'n veilige alternatief, maar weens die vaginale verskimpeling is 'n afsluitende diafragma dikwels onprakties. 'n Nuwe ontwikkeling is 'n intra-uterine apparaat wat voortdurend klein hoeveelhede progesteron vrystel. (Progestasert).

Die klein hoeveelhede progesteron sal plaaslik by die endometrium die estrogene opponeer en die bloedings verminder (Notelovitz 1978).

Sentrale senustelselveranderings

Simptome van depressie, spanning, buiveranderings, ens. kom algemeen in die klimakterium voor. Daar word veronderstel dat die funksionele veranderings in die hipotalamiese outonome sentra wat deur die estrogeentekort ontstaan, na ander areas van die brein kan versprei. Die simptome wat die pasiënt ondervind, kan andersyds ook 'n groot uitwerking op haar psige hê (Lauritzen 1977).

Metaboliese veranderings

● **Osteoporose:** estrogeentekort kan lei tot osteoporose. Daar is 'n toename in die frekwensie van frakture by postmenopousale vrouens. Estrogeen verminder moontlik die sensitiviteit van been vir parathormoon. 'n Bydraende faktor is die afname in proteïenanalise a.g.v. die estrogeentekort (Zador 1977).

Ander oorsake van osteoporose moet egter uitgeskakel word, soos subtiële vorms van tireotoksikose, okkulte multipele miëlloom, metastatiese ca., primêre hiperparatireodisme (het die grootste insidensie by middeljarige vroue), diabetes en kroniese alkoholverbruik (Avioli 1978).

Wanneer die kalsiumabsorpsie normaal is, kan estrogeenbehandeling die beenverlies gedeeltelik of ten volle herstel (Marshall 1977). 'n Proef oor twee jaar het getoon dat sonder terapie 'n aanhoudende beenverlies plaasgevind het, met kalsiumterapie die beenverlies matig was en met estrogeenterapie geen beenverlies plaasgevind het nie (Horsman 1977). Fluoried saam met kalsium het 'n verbetering van

Na bladsy 9

Menopousale klagtes

osteoporose bewerkstellig, maar by sommige pasiënte is abnormale beensitologie aangetref. Kalsitonien gee simptome verbetering, maar dié behandeling is nog eksperimenteel en dit is nog nie voldoende bekend wat die uitwerking op parathormoonsekresie is nie (Avioli 1978).

Die wanabsorpsie van kalsium is baie resistent teen vit. D-terapie, maar daar is gevind dat dit reageer op 1 alfa OH Vit. D₃. Die mees effektiewe behandeling van osteoporose in die klimakterium is moontlik 1 alfa OH Vit. D₃ plus estrogene (Marshall 1977).

● **Lipied- en KH-stofwisseling:** VLDL en LDL vervoer lipiedes na die perifere weefsel en HDL vervoer cholesterol na die lewer. Triglyceriedes is hoofsaaklik in die VLDL-fraksie geleë. Etenielestradiol 0,05mg/dag verhoog HDL en verlaag LDL tussen 25 en 35% (gunstig), maar verhoog VLDL met 30-40% (nadelig).

Dit is nog nie uitgemaak of 'n hoë VLDL of 'n lae HDL die belangrikste faktor is by die ontstaan van aterosklerose nie. Estradiolvaleriaat 2mg/dag het nie 'n noemenswaardige uitwerking op die lipiedes gehad nie. Ander estrogene het sowel nadelige en voordelige uitwerking op die lipiedes (Wallentin 1977).

Die glukosetoleransie by simptome postmenopousale vroue het versleg wanneer hulle met sekwenšiele mestrenolnoretisteroon, sekwenšiele etenielestradiol-megestrol of eteniodioldiasetaat behandel is, maar met gekonjugeerde estrogene (Premarin) 1,25mg/dag en estradiolvaleriaat 2mg/dag was daar nie 'n noemenswaardige verandering van die GTK nie (Thom 1977).

Cholesterol- en lipoproteïenvlakke neem toe na die menopouse, sowel as aterosklerose, beroerte en kardiovaskulêre siektes. Daar is geen bewyse dat estrogene van profylaktiese waarde by miokardiale infarktes is nie (Zador 1977).

Terapie

Wie moet terapie ontvang? As die vrou geen simptome het nie, is dit onmoontlik om te bepaal wie van hulle osteoporose gaan ontwikkel (slegs 25%) en wie dus by behandeling sal baat. Pasiënte wat simptome van estrogeentekort het en jong chirurgiesgekastrateerde vroue moet

behandeling kry.

Hoe lank moet die terapie duur? Dit hang af van die indikasies. Vir osteoporose is dit tenminste 10-15 jaar, vir vasomotoriese of psigogene simptome is dit 6-12 maande gevolg deur 'n geleidelike onttrekking, en vir urogenitale klagtes is die behandeling soms intermitterend. Die duur van die behandeling moet individueel aangepas word.

Hoeveel estrogeen moet gegee word? Dit is die laagste effektiese dosis, maar dit is nie so eenvoudig soos dit klink nie, en hang ook van die indikasie af. Vir warm gloede titeer 'n mens die dosis vir maksimale verligting van simptome en die minimum nuwe-effekte, en by atrofiese vaginitis dui die verdwyning van die simptome en parabasale selle op voldoende behandeling. By osteoporose is daar geen betroubare metode om die minimumdosis vir die onderdrukking van beenabsorpsie te bepaal nie, maar die normalisering van vastende plasmakalsium is 'n globale aanduiding.

Watter estrogeen moet gegee word? Gemikroniseerde estradiol, estriol, estriolsuksinaat en estradiolvaleriaat word algemeen gebruik. Daar is onsekerheid oor die verband tussen estroon en die ontstaan van endometriumkarsinoom, en of estroon gebruik moet word (dit kom voor in die natuurlike estrogene).

Estrogene moet drie weke lank siklies toegedien word, met een week onthouding. By sommige pasiënte is daar tydens die week van onthouding 'n toename van die simptome. Indien hulle 'n histerektomie gehad het, kan estrogene vyf dae van die week gegee word en oor die naweek gestaak word.

Deesdae word aanbeveel dat 'n progesteron gedurende die laaste week van estrogeenterapie toegevoeg word om die komplikasies van ongeopponeerde estrogeen teen te gaan. Die nadeel is dat reëlmatige endometriumbloedings plaasvind, wat vir sommige postmenopousale vroue onaanvaarbaar mag wees (Notelovitz 1978).

Nuwe-effekte van estrogeenterapie

● **Oordosering.** Dit word gekenmerk deur pynlike swelling van die mammae, gewigstoename, leukorree, abnormale uterusbloedings, asimptomatiese bloed-drukstyging en veranderinge in die

stollingsmeganisme, lipied- en KH-stofwisseling (Notelovitz 1978).

● **Bloedstolling.** Gekonjugeerde estrogene (Premarin) veroorsaak 'n dosisafhanklike vermindering van Xa-antitrombin, wat die risiko van trombose verhoog (Gitel 1978). Toy (1978) kon egter oor 'n tydperk van 12 maande behandeling met estriolsuksinaat geen effek op die stollingsfunksies aantoon nie.

● **Hipertensie.** By 15500 vroue is daar 'n korrelasie gevind tussen estrogeenterapie en hipertensie, maar nie tussen die terapie en die frekwensie van beroerte nie (Pfeffer 1978).

● **Karsinome.** 'n Kritiese oorsig van die onlangse studies oor die gebruik van estrogene en die ontstaan van endometriumkarsinoom, het wel 'n meetbare verband tussen die twee gevind (Mack 1978). Gevolglik moet by pasiënte met 'n intakte uterus die behandeling so kort moontlik duur, teen die laagste werksame dosis, en moet verkieslik siklies toegedien word.

Kontraïndikasies vir estrogene

Absoluut: ernstige lewersiektes, miokardiale infarksie, diep veneuse trombose, longembolisme en onbehandelde estrogeengevoelige tumore.

Relatief: estrogeen-geïnduseerde hipertensie, cholestitis, cholelithiasis, pankreatitis, kardiaal en nefrogene edeemtoestande, allergieë vir sekere estrogeenpreparate en porferie (Notelovitz 1978, Zador 1977).

Alternatiewe behandeling

Kalmeermiddels en spasmodika kan gebruik word by vroue met ligte simptome of waar daar 'n teenaanduiding vir estrogene bestaan. Die vasolabiliteit vind dag en nag plaas, maar gedurende die slaap raak die hipotalamus ongevoelig vir kalmeermiddels en daarom word nagtelike warm gloede nie goed daardeur beheer nie (Zador 1977).

Testosteronpreparate word ook gebruik — nadeel daarvan is virilisasie — asook Bellergal (Pfeffer 1978) en lae doserings klonidien wat toegedien moet word om die vasomotoriese reaksies te beheer.

Blaai asb. na bladsy 24 vir bibliografie.