

Postmenopozal Hormon Replasman Tedavisinin Uterus Kan Akımına Etkisi

THE EFFECTS OF HORMON REPLACEMENT THERAPY ON UTERINE ARTERY BLOOD FLOW

Gülseren YÜCESOY*, Arzu ARSLAN**, Aydın ÇORAKÇI*, Semih ÖZEREN*, İzzet YÜCESOY***, Fisun TIKIZ****, Onur K A R A B A C A K*****

* Yrd.Doç.Dr.,Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
** Yrd.Doç.Dr.,Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD,
*** Doç.Dr.,Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
**** Asist.Dr.,Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
*****Prof.Dr.,Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, KOCAELİ

Özet

Amaç: Hormon replasman tedavisinin uterus kan akımı üzerine olan etkisini araştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı.

Materiyel ve Metod: Menopoz polikliniğine başvuran en az 6 aylık amenoreesi mevcut ve daha önce herhangi bir hormon replasman tedavisi görmemiş olan 18 hasta çalışmaya alındı. Olgulardan rutin menopoz tetkiklerinin yanı sıra uterin arter Doppler USG incelemesi de istendi. Hormon replasman tedavisi başlanan olgulara 6 hafta sonra bu inceleme tekrarlandı. Uterin arter pulsed Doppler analizi aynı hekim tarafından yapıldı. Her iki uterin arterden birden fazla ölçüm alınarak pulsatilite ve rezistans indekslerinin ortalamaları esas alındı. İstatistiksel analiz için student t testi uygulandı.

Bulgular: Olguların ortalama yaşları 50.1 ± 6.54 , ortalama postmenopoz süreleri 4.9 ± 5.71 yıl idi. Uterin arter Doppler indeksleri incelendiğinde: tedavi öncesi ve sonrası pulsatilite indeksleri sırasıyla 1.67 ± 0.87 , 1.59 ± 0.79 , rezistans indeksleri sırasıyla 0.67 ± 0.19 , 0.68 ± 0.20 idi. Pulsatilite indeksinde tedavi ile azalma olmakla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Rezistans indekslerinde ise belirgin bir değişiklik gözlenmedi.

Sonuçlar: Postmenopozal hormon replasman tedavisinin kısa sürede (6 hafta) uterus kan akımına belirgin etkisinin olmadığı saptandı. Ancak olgu sayısının azlığı nedeniyle bu sonucun geniş hasta gruplarında doğrulanması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hormon replasman tedavisi, Doppler ultrasonografi

T Klin Jinekoloj Obst 1999,9:131-134

Geliş Tarihi: 23.07.1998

Yazışma Adresi: Dr.Gülseren YÜCESOY
Mazhar Osman Sok, 10/7
Feneryolu, İSTANBUL

^ 1. Ovulasyon İndüksiyonu ve Menopoz Kongresi 20-24 Mayıs 1998, Side-Antalya'da poster olarak sunulmuştur.

T Kim J Gynecol Obst 1999, 9

Summary

Objective: The effects of hormone replacement therapy on uterine artery bloodflow were investigated in this study.

Institution: Department of Obstetrics and Gynecology, Kocaeli University Medical Faculty, Department of Radiology, Kocaeli University Medical Faculty, Kocaeli

Materials and Methods: 18 postmenopausal women admitted to the Menopause Clinic of Kocaeli University Medical Faculty were included in the study. Uterin artery blood flow velocities were measured by transabdominal color and pulsed Doppler ultrasound before and after six weeks' of hormone replacement therapy Student-t test was used for statistical analysis.

Results: The means of patient age and duration of menopause were 50.1 ± 6.14 , and 4.94 ± 5.03 years, respectively. Mean pulsatility index and resistance index of uterine artery blood flow before and after therapy were found to be 1.78 ± 0.74 , 0.78 ± 0.26 and 1.61 ± 0.71 , 0.77 ± 0.26 respectively. There were no statistically significant difference between these two Doppler values before and after therapy.

Conclusion: It is concluded that there is no change in uterine bloodflow of women receiving hormone replacement therapy in a short term period. Since our study involves small patient number, it is concluded that our findings must be confirmed with further studies involving larger number of patients.

Key Words: Hormone replacement therapy, Doppler ultrasonography

T Klin J Gynecol Obst 1999, 9:131-134

Hormon replasman tedavisinin (HRT) kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu etkisinin lipid profilindeki değişiklikler yanı sıra damarlarda yaptığı vazodilatör etki nedeniyle olduğu bilinmektedir. Bu etki kalp damarları dışında östrojenlerin

primer olarak etkilediği endometriumda ve diğer periferik damar kaslarında da izlenmektedir (1,2).

Östrojen hormonu uterus damar düz kaslarını gevşeterek direncin düşmesini ve dolayısıyla kan akımının artmasını sağlar (3). Östrojen replasman tedavisine eklenen progesteronun, östrojenin bu olumlu etkisini engellemediği bildirilmektedir (4).

Bu çalışma; östrojenlerin uterus damarları üzerine olan etkisinin, tedavinin erken döneminde görülebilirliğini araştırmak üzere planlandı.

Materyel ve Metod

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Menopoz polikliniğine başvuran, en az 6 aylık amenoresi mevcut ve daha önce herhangi bir hormon replasman tedavisi almamış 21 olgu çalışmaya alındı.

Olguların pelvik muayene ve pelvik ultrasonografisinin normal olması, ek sistemik hastalığı bulunmaması ve başka ilaç kullanmamış olmasına dikkat edildi. Olguların onayı alınarak rutin menopoz tetkiklerinin yanı sıra uterin arter Doppler incelemesi de istendi.

Radyoloji Anabilim dalında aynı hekim tarafından Toshiba Ecocee ultrasonografi cihazı ile, 5 MHz' lik transabdominal konveks prob kullanılarak uterin arter pulsed Doppler incelemesi yapıldı. Her iki uterim arterden birden fazla ölçüm alınarak pulsatilite (Pİ) ve rezistans indekslerinin (Rİ) ortalamaları hesaplandı. Olguların dördüne transdermal, 17'sine oral hormon replasman tedavisi verildi. 9 olguya devamlı olarak 0.625mg konjuge ekin östrojen ve 2.5 mg medroksi progesteron asetat(MPA), iki olguya siklik olarak 2.5 mg tibolon, iki olguya siklik olarak östradiol valerat+siproteron asetat preparatı, dört olguya transdermal 50ug /etinil östradiol patch ve oral 14 gün 10mg /g MPA, 3 olguya ise devamlı kombine östradiol valcrat+noretisteron asetat preparatı verildi. Hormon replasman tedavisi başlanan olgulara, ilk siklusu takip eden siklus ortasında(6hf sonra) Doppler ultrasonografi incelemesi tekrarlandı. Toplam 21 olgudan 18'i 2.kontrollerine geldi. 3 olgu çalışma dışı tutuldu. İstatistiksel analiz için student t testi uygulandı.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve ultrasonografi bulguları

Ortalama yaş	50.1 t6.54
Ortalama postmenopoz süresi	4.94±5.03
Pelvik USG bulguları	
Normal uterus	16 olgu (%88)
intramural myom	2 olgu (%22)
Ortalama endometrium kalınlığı	5.1 ± 1.7 mm
Överlerin görüntülenmesi	
Bilateral överler	6 olgu (%33)
Unilateral over	8 olgu (%44)
Görüntülenemeyen överler	4 olgu (%23)

Tablo 2. HRT öncesi ve sonrası uterin arter Doppler indeksleri

Uterin arter Doppler indeksleri	Tedavi		P değeri
	öncesi	sonrası	
Pulsatilite indeksi	1.78 ± 0.74	1.61 ± 0.71	> 0.05
Rezistans indeksi	0.78 ± 0.26	0.77 ± 0.26	> 0.05

Bulgular

Olguların ortalama yaşları 50.1 ± 6.14(43-65), ortalama postmenopoz süreleri 4.94 ± 5.03(0.6-17) yıl idi. Pelvik ultrasonografide; 16 olguda uterusun normal boyutlarda olduğu, 2 olguda yaklaşık 15mm çapta birer adet intramural myom nüvesi bulunduğu görüldü. 6 olguda bilateral överlerin görüntülenebildiği, 8 olguda bir överin görülebildiği, 4 olguda ise överlerin görüntülenemediği saptandı. Tedavi öncesi ortalama endometrium kalınlığı 5.1± 1.7 mm idi. Olguların demografik özellikleri ve pelvik ultrasonografi bulguları Tablo 1'de gösterildi. Tablo 2' de ise tedavi öncesi ve sonrası uterin arter Doppler indeksleri görülmektedir. Tedavi öncesi pulsatilite indeksi 1.78-0.74 (0.92-3.67), sonrası 1.61+0.71, tedavi öncesi rezistans indeksi 0.78±0.26 (0.55-1.69), sonrası 0.77±0.26 (0.5-1.73) olarak hesaplandı. Her iki indekste de tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tartışma

Kadınlarda yaşlanma ve menopoz ile birlikte uterus ve over kan akımındaki değişiklikler ve

HRT'nin bu fizyolojik değişime olan olumlu etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir.

Postmenopozdaki kadınlara östrojen verilmesi ile akut olarak nitrik oksit düzeylerinin arttığı ve bunun sonucunda endotele bağlı salınan vazodilatörlerle kan akımında artış olduğu bildirilmektedir. Bu etki östrojenlerin postmenopozdaki kadınlarda kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu rolünü de açıklamaktadır (1,2). Araştırmacılar, HRT'nin brakial, popliteal, radial, dorsalis pedis gibi periferik damarlarda da kan akımını arttırdığını gözlemişlerdir.

Kurjak ve ark. (3); toplam 250 kadında (120 fértil, 85 postmenopozal, 45 HRT alan postmenopozal kadın) overian arter, uterin arter ve miyometrium ile endometriumdaki dallarında yaşlanma ile oluşan kan akım değişikliklerini incelemişlerdir. Menopoz süresi ile uterin arter rezistans indeksi arasında pozitif ilişki olduğunu, hormon replasman tedavisi ile ana uterin arter ve miyometrial dallarında rezistansın belirgin olarak düştüğünü saptamışlardır. 5 yıldan daha az postmenopoz süresi olanların %30'unda spiral arterlerin Doppler analizi bu araştırmacılar tarafından yapılabilmektedir. Görülemeyen spiral arterlerinde HRT ile görüntülenmesinin arttığını ve bu arterlerde rezistansın düştüğünü yayınlamışlardır. Uterin arter rezistans indeksinin postmenopozun ilk yıllarında belirgin olarak değişmediğini ve yaşlanma sürecinin uterusu överden daha az etkilediğini bildirmişlerdir. Uterusun dışardan östrojen verilmesi ile kan akımının arttığını ve 50 yaş üzerindeki kadınlarda bile donor oosit verilmesi ile implantasyon ve gebelik oranlarında artış saptandığını gözlemişlerdir.

Achiron ve ark. (5)'da prematür menopozdaki kadınlarda standart HRT ile endometrium kan akımının normale döndüğünü ve donor oosit verildiğinde uterus reseptivitesinin arttığını yayınlamışlardır.

Bonilla ve ark. (6), hiç HRT almamış olan 345 postmenopozal kadında uterus kan akımını incelemişler ve ortalama Pİ: 3.38 ± 1.04 , Rİ: 0.93 ± 0.09 olarak bulmuşlardır. Menopoz süresi ile kan akım impedansı arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Yine aynı yazarlar, 203 postmenopozal kadında HRT'nin uterin arter kan akımı üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Tedavinin ilk ayında

Pİ'de $\%65 \pm 9$, Rİ de ise $\%87 \pm 4$ oranında istatistiksel anlamlı olarak azalma saptamışlardır. Çeşitli HRT rejimleri alan kadınlarda tedaviye progesteronun eklenmesinin östrojenin kan akımı üzerine olan olumlu etkisinde değişiklik yapmadığını gözlemişlerdir (4). Altuncu ve ark. (7)'da tedavinin 30. gününde uterin arter pulsatilite indekslerinde $\%30 \pm 12.8$ oranında azalma bulduklarını, progesteron verilmesinin bu etkiyi değiştirmediklerini yayınlamışlardır.

Battaglia ve ark. (8), GnRH analogları ile menopoza giren 30 infertil kadın ile 5 yıldan az süre ile menopoza girmiş 18 kadında uterin arter Doppler analizi yapmışlar ve GnRH analogları ile uterin arter Pİ'nin doğal menopozdaki kadınların düzeyine çıktığını ($2.52'$ den $3.02'$ ye) saptamışlardır.

Sladkevicius ve ark (9), 144 asemptomatik postmenopozal kadında uterin ve overial arter Doppler analizini de içeren transvaginal ultrasonografi incelemesi yapmışlardır. Bu kadınların %68'inde uterusun normal olduğunu ve överlerin görülmediğini, %16'sının küçük myomu olduğunu bildirmişlerdir. Uterin arter ortalama pulsatilite indeksini 2.33 olarak bulmuşlardır. Olgularımızın ultrasonografik incelenmesinde %88'inin uterusun normal olduğu, %12'sinde küçük myom bulunduğu ve %23'ünün överlerinin görülmediği saptanmıştır. Olgu sayısının azlığı ve yaş gruplarının homojen olmamasının bu sonuçları etkilediği düşünülmektedir.

18 olgumuzda ortalama pulsatilite indeksi 1.78 ± 0.74 olarak bulunmuştur. Bunun, literatürdeki değerlerden daha düşük olduğu görülmektedir (4, 6,8,10). Burada, olguların ortalama yaşının küçük ve postmenopoz sürelerinin kısa olmasının etkisi olabilir. Ortalama rezistans indeksi ise 0.78 ± 0.26 olarak bulunmuştur. Literatürle uyumlu olan bu değer postmenopozun ilk yıllarında uterin arter rezistans indeksinde çok fazla değişiklik olmadığını desteklemektedir (4,5).

Olgularımızda; hormon replasman tedavisi ile uterin arter pulsatilite indeksinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma olduğu, rezistans indekste ise belirgin değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu verilere dayanarak, 6 haftalık hormon replasman tedavisinin uterus kan akımı üzerine belirgin etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak literatürde östrojenlerin olumlu etkisinin erken

dönemde görülmeye başlandığı bildirilmektedir (4,5). Olgu sayısının azlığı, ortalama postmenopoz sürelerinin farklılığı ve uygulanan FIRT rejimlerinin değişkenliği burada etkili olabilir. Geniş olgu serilerinde standart rejimler verilerek ve transvajinal Doppler ultrasonografik inceleme ile daha farklı sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cicinelli E, Ignarro LJ, Lograno M, Matteo G, Falco N, Schononer LM. Acute effects of transdermal estradiol administration on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women *Fertil Steril* 1997; 67: 63-6.
2. Lau TK, Chung TK, Haines CJ. A preliminary study on the effect of hormone replacement therapy on peripheral flow velocity in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 26: 53-6.
3. Kurjak A, Kupesic S. Ovarian senescence and its significance on uterine and ovarian perfusion. *Fertil Steril* 1995; 64(3): 532-7.
4. Bonilla- Musoles- F, Marti- MC, Balester MJ, Raga F, Osborne NG. Normal uterin arterial blood flow in postmenopausal women assessed by transvaginal color Doppler sonography: the effect of hormone replacement therapy. *J Ultrasound Med* 1995; 14(7): 497-501.
5. Achiron R, Le"ran D, Sivan E, Lipitz S, Dor J, Marshiach S. Endometrial blood flow response to hormone replacement therapy in women with premature ovarian failure: a transvaginal Doppler study *Fertil Steril* 1995; 63(3): 550-4.
6. Bonilla- Musoles- F, Marti- MC, Balester MJ, Raga F, Osborne NG. Normal uterin arterial blood flow in postmenopausal women assessed by transvaginal color Doppler sonography *J Ultrasound Med* 1995; 14(7): 491-4.
7. Altuncu N, Benhabib M. Uterin arterlerde vasküler rezistans: Postmenopozal olgularda östrojen progesteron replasman tedavisinin fizyolojik etkisi. *Türk Fertilité Dergisi* 1993; 2(1). 150-3.
8. Battaglia C, Artini PG, Bencini S, Bianchi R, D'Ambrogio G, Genazzani AR. Doppler analysis of uterine blood flow changes in spontaneous and medically induced menopause. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9(2): 143-8.
9. Sladkevicius P, Valentine L, Marsal K. Transvaginal gray-scale and Doppler ultrasound examinations of the uterus and ovaries in healthy postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(2): 81-90.
10. Sezer A, Önderođlu LS. Postmenopozal hormon replasman tedavisinde uterus perfüzyonu. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji* 1998; 2(2): 102-6.