

Postmenopozal Dönemde Estrojen Replasman Tedavisi Alan ve Almayanlarda İnternal Karotid Arter Pulsatilite İndekslerinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF INTERNAL CAROTID ARTERIAL PULSATILITY INDICES IN POSTMENOPAUSAL USERS AND NONUSERS OF ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY

Namık Kemal DURU*, Recai PABUÇCU*, Mehmet ALKIŞ*, Müfit Cemal YENEN*, Tansu KÜÇÜK*, Murat DEDE*

*Dr.,GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Amaç: Arteriel tonüs üzerine estrojen etkisini belirlemek için 30 postmenopozal olgunun, internal karotid arterinde kan akım karakteristikleri Doppler ultrasonografi yöntemi kullanılarak incelendi.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya dahil edilen otuz olgunun onbeş tanesi, en az 6 aydır amenorede olup hiçbir estrojen replasman tedavisi (HRT) almamıştır. Diğer onbeşi transdermal estrojen almaktaydılar. Bu olguların hepsine 50 mg/gün transdermal estradiol tedavisi kullanılarak; başlangıçta ve 4.-8.-12. haftalarda internal karotid arter pulsatilite indeksi (PI) ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Başlangıç PI değeri ve menopoz süresi arasında oldukça yüksek bir korelasyon vardı ($r=0.77$). Bu korelasyon tedaviye yanıtta gözlemlendi. Zaman arttıkça PI azalması daha fazla oldu. 12. haftanın sonunda HRT'ye yeni başlayan olguların PI değerlerinde ortalama %20'lik bir azalma gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada saptanan arteriyel PI düşüşünün, menopoz tedavisinde kullanılan estrojenlerin sadece genital sistemde değil, genel olarak arteriyel sistemde yaptığı etki sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, Estrojen replasman tedavisi, İnternal karotid arter pulsatilite indeksi

T Klin Jinekoloj Obst 1999, 9:133-137

Summary

Objective: To investigate the effect of oestrogen on arterial tone, Doppler ultrasound was used to assess blood flow characteristics in the internal carotid arteries of 30 postmenopausal women.

Institution: GATA School Medicine Dep. OB&GYN

Materials and Methods: Fifteen women menopausal at least for six months and had no HRT and the other 15 women using HRT at least for 1 year. Patients were studied pre-treatment and at weeks 4, 8 and 12 of therapy with transdermal oestradiol 50 mg/day. Pulsatility index (PI), which is thought to represent impedance to blood flow of the sampled vessel was measured from the flow velocity wave form of internal carotid artery.

Results: There was a highly significant correlation ($r=0.77$) between time since menopause and baseline PI. It was also true with the response to treatment the longer the time, the greater the fall in PI. At the end of 12th week there was approximately %20 reduction in median PI value.

Conclusion: These results and previous observations of reduction in other arteries PI with oestradiol treatment, suggest that oestrogen has a generalized effect on the arterial system.

Key Words: Menopause, estrogen replacement therapy, Internal carotid arterial pulsatility index

T Klin J Gynecol Obst 1999, 9:133-137

Geliş Tarihi: 29.12.1998

Yazışma Adresi: Dr.Namık Kemal DURU
GATA
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
06018 Etlik, ANKARA

Günümüzde ortalama ömürde artış sonrası menopozla birlikte yaşanan süre daha uzamış, hayat standartlarının yükselmesi, kaliteli hayat sürme isteği ile de menopoz bir halk sağlığı sorunu olmuştur.

HRT menopozal kadın primer sorunları olan vazomotor semptomları hızla ortadan kaldırırken, önemli morbidite ve mortalite riski oluşturan osteoporoz ve kardiovasküler hastalıkların görülme riskini de azaltmaktadır. Elli yılı aşkındır, HRT çeşitli yollardan verilmektedir. Her ne kadar oral kullanım sıklıkla tercih ediliyorsa da nonoral yollarda geliştirilmiştir.

Estrojenin damar duvarı üzerine etkileri birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Yapılan çalışmalarda arteriol duvar üzerine olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada postmenopozal dönemde HRT alan ve almayanların, internal karotid arter pulsatilite indekslerinin karşılaştırması yapılmıştır.

Materyel ve Metod

Bu çalışmada internal karotid arterde estradiol etkilerini göstermek için, pulsatilite indeks (PI) ölçümü yapılmıştır. Akım hızı dalga formlarını belirlemek için dopler ultrasonografi kullanılmıştır. Pulsatilite indeksinin kan akım empedansını gösterdiği kabul edilmektedir.

$$PI = \text{Pulsatilite İndeks} = \frac{S/D}{\text{Ortalama}} \quad (S=\text{Sistolik}, D=\text{Diastolik})$$

Pulsatilite indeks değeri yükseldikçe, akıma olan rezistans artarken, PI azaldıkça rezistans azalır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar Ocak 1997 ve Temmuz 1997 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Menopoz Bölümü'ne başvuran doğal yolla menopoza girmiş 30 hastadır. Çalışmaya dahil edilen hastalar iki gruba ayrılmıştır.

Grup I: En az 6 aydır adet görmemiş ve FSH > 40, LH > 25 değerleri olan, tedavi öncesine kadar herhangi bir estrogen-progesteron preparatı kullanmamış, klimakterik şikayetleri olan 15 hasta.

Grup II: Doğal yolla menopoza girip, en az 1 yıldır transdermal estrogen replasman tedavisi almakta olan 15 hasta.

Çalışma grubuna dahil edilen olguların menopoz grubu; FSH, LH ve estradiol değerleri GATA Nükleer Tıp Bölümünde radyoimmünassay yöntemiyle ölçülerek saptandı. Hastaların ilk başvurusunda, yaşı, menopoz şekli, sistolik ve dias-

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve bazı laboratuvar değerleri

	Grup I	Grup II
Yaş (yıl)	56.9±3.8 56.10 (47-58)	52.1±4.6 (41-61)
Menopoz süresi (Ay)	47.9±41.4 (6.0-169)	38.5±30.4 (6-120)
FSH (mIU/ml)	65.8±19.3 (48-145)	13.3±0.2 (2.8-14.1)
LH (mIU/ml)	56.1±4.9 56.2 (28-95.5)	6.3±1.2 (2.8-14.1)
Kolesterol (mg/dl)	225.6 38.8±	207.7±39.4
Trigliserid (mg/dl)	152.8±39.2	144±70.1
HDL (mg/dl)	36.9±10.4	41.5±11.4
LDL (mg/dl)	130.6±23.5	124.3±33.2
Estradiol (pmol/l)	14.1±10.2 14.2 (4-53)	275±28.2 (146-422)

tolik kan basınçları kaydedildi. Hemoglobin, hematokrit değerleri, kan biokimyası olarak açlık kan şekeri, azotemi, kreatinemi SGOT, SGPT, ALP, bilirubin, total protein, albumin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL değerleri ölçüldü. Kanama ve pıhtılaşma zamanı bakılarak koagülasyon defekti olup olmadığı araştırıldı. Hastaların tümüne jinekolojik muayene yapıldı. Olgulara ait demografik özellikler ve ölçüm parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bütün bulgular birleştirilerek şu durumdaki olgular çalışma dışı tutuldular:

- 1) Metabolik, endokrin hastalığı olanlar,
- 2) Aktif tromboflebit veya emboli hastalığı olanlar,
- 3) Kontrol edilmeyen hipertansiyonu olanlar,
- 4) Aktif karaciğer veya safra kesesi hastalığı olanlar,
- 5) Migren şikayeti olanlar,
- 6) Sebebi bilinmeyen vajinal kanaması olanlar,
- 7) Alkol veya ilaç bağımlılığı olanlar,
- 8) Aşırı duyarlılık öyküsü olanlar.

Grup I, HRT almayan hastalara kontinu 50 µg/gün transdermal estradiol (Estraderm 50 Ciba - Geigy) başlandı. Geri çekilme kanaması için tedavinin 12. Haftasında, 14 gün süreli 10 mg/gün medroxy progesteron asetat (Farlutal tab) verildi.

Grup II, HRT almakta olan hastalarda mevcut transdermal tedavi protokolüne devam edildi (50 µg/gün estradiol).

Hastalar estradiol patch'lerini kalçalarına haftada iki kez olmak üzere yapıştırdılar. Hastaların uyumu, kullanılmış patch'lerin sayısı ve her vizitte yapılan plazma estradiol ölçümleriyle kontrol edildi.

Hastalar tedavi öncesinde ve 4, 8, 12. haftalarda tekrar görüldü. Her vizitte GATA Nükleer Tıp A.B.D. Başkanlığında kan alınarak radioimmunoassay yöntemiyle estradiol seviyeleri belirlendi ve internal karotid arter pulsatilite indeksi (PI) ölçümü her iki grup içinde tekrarlandı.

Internal karotid arter Doppler çalışması gürültüden, sestten, heyecandan, beslenme durumundan etkilenebileceği için, bu durumların etkisi bertaraf edildi. Doppler çalışmasının yapıldığı oda ısısı ortalama her vizitte 20°C idi. Her vizit için hastalar benzer giyim ve gıda alınımlı durumundaydılar. Ölçümler hep aynı saatte yapılmaya çalışıldı (Ortalama 15⁰⁰ civarı). Hastalar oturur durumda 15 dakika istirahat ettirilip, kalp atım hızı ve kan basınçları ölçümü sonrasında; Doppler çalışmasına alındılar. İnternal karotid arter color flow görüntülemesi (Acuson 128 Mountain View) 5 MHz lineer transducer kullanılarak yapıldı. Ölçümler karotid bifurkasyonunun 3-5 cm distalinden, sağda ve solda yapıldı. Ortalama değerleri alındı.

Bu sahalarda stenoz, intimal kalınlık veya ateroskleroz plağı hiçbir hastada gözlenmedi. Ardışık en az 3 yeterli dalga boyu oluştuğunda her bir dalganın maksimum sıklığı belirlendi. Sistolik ve dias-

tolik değerler belirlenerek, otomatik olarak PI ölçümü yapıldı. Her bir dalga boyu için bu ölçüm tekrarlanarak ortalaması alındı.

Elde edilen verilerin istatistiki incelemesinde; student's t-test, Spearman's korelasyon testi ve lineer regresyon analiz yöntemleri kullanıldı.

Bulgular

Otuz olgunun tümü çalışmayı bitirdi. Ortalama yaş grup I'de 56.9 grup II'de 52.1 idi. Menopoz süresi grup I'de ortalama 47.9 grup II'de 38.5 ay idi. Bu iki grup arasında demografik değişkenler açısından belirgin bir farklılık yoktu. Nabız sayılarıyla, sistolik ve diastolik kan basınçları çalışma süresince belirgin bir değişim göstermedi.

Sağ ve sol internal karotid arter pulsatilite indeksi değerleri birbiriyle uyumluydu. Menopoz süresi ile başlangıç pulsatilite indeksleri arasında belirgin bir korelasyon vardı (p=0.006) (r=0.74). Menopoz süresi arttıkça pulsatilite indeksi değerinde artış olmaktadır.

Her vizitteki ortalama plazma estradiol seviyeleri ve pulsatilite indeksi değerleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tüm grup I hastalar için tedavi öncesi ve sonrası PI değerleri ve ortalama PI değerleri açısından negatif bir korelasyon görüldü (r=0.70, p=0.01). Ne absolut nede oransal değişim tedavi öncesi menopoz süresi ile korelasyon göstermedi. Tüm grup I olgularda tedavi sonrasında PI değerlerinde azalma görüldü.

Tablo 2. Plazma estradiol ve pulsatilite indeksi değerleri

ZAMAN	GRUP I		GRUP II	
	plazma estradiol (pmol/l)	PI	plazma estradiol (pmol/l)	PI
Tedavi öncesi	14.1 (4-53)	0.99 (0.84-1.25)	275 (146-422)	0.8 (0.68-0.90)
4. Hafta	328 (68-522)	0.96 (0.76-1.14)	294 (128-502)	0.81 (0.66-0.01)
8. Hafta	367 (54-736)	0.89 (0.71-0.98)	302 (148-604)	0.82 (0.71-0.89)
12. Hafta	304 (112-496)	0.81 (0.70-0.91)	288 (94-472)	0.80 (0.64-0.92)

En az 1 yıl öncesinden HRT almakta ve çalışmada esnasında da HRT almaya devam eden grup II olguların PI değerlerinde ve plazma estradiol seviyelerinde çalışma süresi içerisinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ayrıca grup II olguların çalışma başlangıcındaki karotid arter pulsatilite indeksi değeri ortalama 0.80 olup, tedavi olmayan menopoze hastalarından düşüktü. Çalışma boyunca grup II olguların PI değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim olmamıştır.

Tartışma

Hayvan çalışmalarından edinilen, estrojenin büyük arterler üzerinde vazodilatatif etkili olduğu sonucu; aynı etkinin postmenopozal dönem kadınlarda da geçerli olabileceğini düşündürmektedir. Meta-analizler, koroner arter hastalıklarında postmenopozal dönemde estrojen kullanımıyla %44'lük bir risk azalması olduğunu göstermiştir (1).

Estrojenlerin olumlu etkilerini açıklayabilecek en uygun mekanizma serum lipidlerinde yol açtığı olumlu değişikliklerdir. Estrojenler ile LDL düzeyleri azalırken, HDL artar. Estrojenlerin verilmiş yollarında etkilerini değiştirebilmektedir. Transdermal tedavinin total ve LDL kolesterol düzeyleriyle, trigliserid düzeyleri üzerinde olumlu etkilere yol açtığını ve oral tedavinin aksine glikoz ve insülin düzeylerini olumsuz yönde etkilemediğini göstermektedir.

Estradiol arteriyel tonüs üzerine direkt etkilidir. Bu konvansiyonel E2-reseptör mekanizması ile açıklanabilir. Arteriyel düz kas tabakasında E2 reseptörüne bağlı bir protein belirlenmiştir (2). Diğer etki mekanizmaları kalsitonin genine bağlı peptid, endotelial relaxing faktör ve E2'ye duyarlı salgılanan prostoglandin türü vazoaaktif maddeler olabilir (3).

İnternal karotid artere ulaşılması ve Doppler çalışmasının yapılması, genital bölge damarlarına göre daha kolay, basit ve noninvaziftir. Karotid arter PI ölçümü jinekolojik pratikte yer alabilir. PI ölçümü arteriyel tonüsün bir göstergesidir. Bu çalışmadaki sonuçlar; E2 verilmesiyle arteriyel yapılarda PI değerlerinin azaldığı yolundaki çalışmalarını destekler niteliktedir. Bu çalışma sonunda serebral dolaşımdaki başlangıç PI değerlerinin menopoz süresi ile korele olduğunu göstermiştir.

Bu bulgu estradiol üretiminin azalmasıyla birlikte PI'nin artmaya başladığını göstermektedir. Estrojen tedavisiyle hem absolut, hem de oransal PI değişimleri gözlemlendi. Menopoz süresinden bağımsız olarak kullanılan transdermal estrojen ile PI değerinde azalma gözlemlendi. Bu estrojenlerin arter duvarı üzerine herhangi bir zamanda dahi etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Luscher ve Barton'a göre estrojenler nitrik asit oluşumunu, endotelial nitrik oksid sentetaz (eNOS) stimülasyonu ile artırarak ve endotelin-1 seviyelerini azaltarak vasküler fonksiyonu düzenler. 17-B estradiol vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunun bir inhibitörüdür. Ayrıca klinik araştırmalar 17-B estradiolün damarsal patolojisi olan veya olmayan kadınların akut ve kronik olarak vasküler fonksiyonunu düzelttiğini göstermiştir (4).

Bu çalışma esnasında hastalara 12. Hafta sonunda gestagen verildi. Gestagenlerin arteriyel PI etkisi araştırılmadı. Jonas ve Kronmal yalnız estrojen ve estrojen ile beraber gestagen verdikleri postmenopozal kadınlarda internal karotid arter kalınlığı ve ateroskleroz oluşumu arasında bir fark bulamamışlardır (5). Punnonen ve Jokela 1996'da HRT alan ve almayan postmenopozal 20 kadının otopsiplerinde yaptıkları histolojik damar incelemelerinde HRT alanlarda %55, almayanlarda %5 oranında normal histoloji görmüşlerdir. Aynı şekilde HRT almayanlarda ateroskleroz görülmesinin daha sık olduğunu göstererek HRT'nin ateroskleroza karşı koruyucu olduğu kararına varmışlardır (6). HRT'nin internal karotid arterde daha önceden var olan, atheromatöz plakların boyutunu azalttığı, beyinin kanlanması ve fonksiyonunu arttırdığı yolunda yayınlar vardır (7).

Tedavideki sonuçlarımızın placebo etkisi oluştursaydı; tedavinin hemen başlangıcında fazlasıyla değişim beklenebilirdi. Fakat PI değerindeki ortalama değişimler zaman içerisinde kademeli olarak azalmış olup, 12. Hafta civarında HRT alan gruba yakın değerler gözlemlenmiştir. Estrojen etkisinin belirginleşmesi için belli bir sürenin geçmesi gerekir. Aynı şekilde tedavi kesildiği taktirde etkisi belli bir süre devam edebilir.

Menopoz süresi en fazla olanlar tedavi öncesi en yüksek PI değerlerine sahipken; tedavi ile en fazla azalmayı göstermişlerdir. Estradiolün yalnızca büyük arterleri etkileyebileceği düşünülebilir.

Fakat aynı tipteki çalışmalar uterin, koroner vb. arterlerde benzer sonuçlar vermiştir (4-6). Estrojenin olumlu etkilerinin tüm kardiovasküler yapılarda gözlendiğini varsayabiliriz (8). Sonuç olarak 50 yaşın üstündeki kadınların en sık ölüm nedeni arteriel hastalıktır ve bu risk doğal veya cerrahi menopozla artmaktadır. Her iki durumda plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarında olumsuz değişimlere yol açmaktadır (9-10). Yüksek derecede aterojenik lipid profiline sahip deneklerde, estrojenin arteriel hastalık riskini belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir. Amerikan Lipid Araştırma Programı kardiovasküler mortalite riskinin HRT kullanıcıları arasında %50'den fazla azaldığını açıklamıştır. Estrojenin arteriyel dolaşım etkisi bizim çalışmamızda da görülmüştür. Diğer vasküler yapılarda da belirgin olumlu değişimler yapması beklenilmelidir. Bu etkinin mekanizması tam bilinmemektedir. İnsanda major arterlerin muscularis tabakasında estradiol reseptörleri ile birlikte olan sitolitik protein varlığı immunositokimyasal metodlarla gösterilmiştir (2). Estrojen reseptörlerine bağlı gelişen mekanizmalarda göz önüne alınmalıdır.

Estrojenlerin kalsium kanalını bloke edici veya alfa-2 inhibitör etkileri olabilir (8). Menopozun glikoz ve insülin metabolizması üzerine olumsuz etkileri estradiolle geriye döndürülür. Pankreatik insülin sekresyonu artar, insülin rezistansı azalır. Artmış yağlanmayı ve santral obesiteyi önler.

Böylece düzelmiş bir kan akımı, azalmış bir kan basıncı sağlanıp kardiovasküler korunma sağlanır (11).

KAYNAKLAR

1. Stampfer MJ. Oestrogen replacement therapy and coronary hearth disease. *Prev Med* 1991; 1:47-63.
2. Padwick ML, Whitehead MI. Demonstration of oestrogen receptor - related protein in female tissues. *The menopause Oxford: Black well Scientific Publications* 1988; 227.
3. Sarrel PM. Ovarian hormones and the circulation. *Maturitas* 1990; 590:287-98.
4. Luscher TF, Barton M. Action of natural estrogens on the vessel wall. *Schweiz. Med Wachen Schr* 1996; 12; 126.
5. Jonas HA., Kronmal RA. Current estrogen progestin and estrogen replacement therapy in elderly women. *Ann. Epidemiol* 1996; 6(4):314-23.
6. Punnoen R, Jokela H, Aine R. HRT and atherosclerosis. *J Reprod Med* 1995; 40(4):267-72.
7. Akkad A, Harshorne T. Carotid plaque regression on oestrogen replacement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11(3):347.
8. Samaan SA, Crawford MH. Estrogen and cardiovascular function after menopause. *J Am Coll Cardiol* 1995; 15:26(6).
9. Matthews KA, Meilahn E et al. Menopause and risk factors for coronary hearth disease. *N Eng J Med* 1989; 8:321.
10. Farish E, Fletcher CD. Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:78-82.
11. Stevenson JC, Crook D. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system nonlipid effects. *Drugs* 1994; 47 suppl 2:35-41.