

Postmenopozal Kadınlarda Kısa Süreli Tibolon Replasman Tedavisinin Femoral Arter Kan Akım Hızı Üzerindeki Etkileri

THE EFFECTS OF SHORT TERM TIBOLON REPLACEMENT THERAPY ON FEMORAL ARTERY BLOOD FLOW VELOCITY WAVEFORMS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Suat ORAK*, Ahmet YALINKAYA**, Erhan KOCAMAZ***, Aslan BİLİCİ****, Ersin UYSAL*****, Murat YAYLA*****

* Arş.Gör.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
** Yrd.Doç.Dr. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
*** Arş.Gör.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD
**** Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD
***** Dr., Diyarbakır Meslek Yüksek Okulu Teknik Programlar Bölümü
***** Prof.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, DİYARBAKIR

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı postmenopozal kadınlarda kısa süreli tibolon replasman tedavisinin arterler üzerindeki etkilerini prospektif olarak renkli Doppler ultrasonografi ile incelemektir.

Materyal ve Metod: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2000 tarihleri arasında postmenopozal şikayetleri nedeniyle polikliniğimize başvuran, menopoz süresi >12 ay ve daha önce hormon replasman tedavisi (HRT) almamış 52 olgu prospektif olarak incelendi. Takibe gelmeyen 11 ve intraabdominal hemoraji gelişen bir olgu çalışma dışında tutuldu, geri kalan 40 olgu çalışma kapsamına alındı. Tüm olguların ilk başvurularında renkli Doppler ultrasonografi ile femoral arter ve dallarında kan akım hızları ölçüldü. Olgular iki gruba ayrıldı, grup I'e (n=28) 2.5 mg tibolon oral verildi, ve grup II'ye (n=12) hiçbir tedavi uygulanmadı. Olgular 12 hafta sonra kontrole çağrılıp tedavinin klinik etkinliği sorgulandı ve arteriyel kan akım hızları tekrar ölçüldü. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows 10 programı, grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon Rank Sum testi kullanıldı.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 51.71±5.87, ortalama menopoz yaşı 49.50±3.71, ortalama menopoz süresi 2.65±2.09 yıl olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrasında grup I'de ana femoral arterde Vmax (cm/sn) hızı 77.16±16.82'den 69.85±9.90'a (p<0.05), derin femoral arterde 53.05±11.26'dan 47.39±7.20'ye (p<0.05), yüzeysel femoral arterde 76.46±12.09'dan 75.73±9.99'a (p>0.05), distal femoral arterde 54.43±16.46'dan 48.50±9.56'ya (p<0.05) düştüğü gözlemlendi. Kontrol grubunda ise ilk ve son ölçümler arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızda 12 haftalık tibolon kullanılması sonucunda femoral arter ve dallarında renkli Doppler ultrasonografi incelemesi ile arteriyel kan akım hızlarının önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi. Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin damarlar üzerindeki etkilerini izlemek için noninvazif bir yöntem olan renkli Doppler ultrasonografi kullanılmasının objektif bulguları göstermesi yönünden yararlı olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Postmenopoz, Tibolon, Femoral arter, Renkli Doppler

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:350-352

Summary

Objective: The aim of this study is to investigate prospectively with color Doppler ultrasound, the effects of short time tibolon treatment on the femoral artery blood flow velocities.

Material and Methods: Fifty two women, who have not received any hormone replacement therapy (HRT), and are on postmenopausal period at least since >12 months were studied prospectively, between 1 January 2000 and 31 December 2000 at Dicle University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Radiodiagnostic. Twelve patients were excluded because of eleven were failed the following and one developed intraabdominal hemorrhage, the rest 40 patients were included in the study. The femoral artery blood flow velocity waveforms were measured with color Doppler ultrasound in all patients at the first visit. The patients were divided in two groups, and tibolon 2.5 mg was given orally to group I (n=28), and any medication was given to group II (n=12). All patients were invited 12 weeks later for the evaluation of the clinical drug effects, and femoral artery blood flow velocity waveforms were measured again. The same person carried out all measurements. The statistical analyses were performed using SPSS for Windows 10 program. Wilcoxon Rank Sum test was used for the comparison of the groups.

Results: Mean ages of cases 51.71±5.87, menopause ages 49.50±3.71, and menopause period 2.65±2.09 were found. Before and after treatment the main femoral artery Vmax decreased from 77.16±16.82 to 69.85±9.90 (p<0.05), deep femoral artery Vmax from 53.05±11.26 to 47.39±7.20 (p<0.05), the superficial femoral artery Vmax from 76.46±12.09 to 75.73±9.99 (p>0.05), and distal femoral artery Vmax from 54.43±16.46 to 48.50±9.56 in the group I. In the first and the last visits, femoral artery Vmax measurements were not found significantly different in group II (p>0.05).

Conclusions: The use of color Doppler ultrasound on the arterial blood flow velocity waveforms of femoral artery and its branches on postmenopausal women showed statistically significant decrease at the end of 12th week. Therefore, as a non invasive test, color Doppler ultrasound can be used to point out the objective effects of HRT on blood vessels in postmenopausal women.

Key Words: Postmenopause, Tibolon, Femoral artery, Color Doppler

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:350-352

Menopozda over fonksiyonlarının sona ermesi, over hormonlarının azalması, dolaşımında özellikle östrojenin azalmasına bağlı vazomotor semptomlar, ürogenital atrofi, osteoporoz ve kardiyovasküler patolojiler ortaya çıkar (1). Batı ülkelerinde ve ABD’de kadınların %30’undan fazlasını postmenopozal kadınlar oluşturmaktadır ve bu oran giderek artmaktadır (2). ABD’de ortalama menopoz yaşı 51 olarak verilmiştir. Sigara içenlerde, histerektomi geçirenlerde ve nulliparlarda menopoz daha erken yaşta olmaktadır (3,4). Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmaların sonuçlarına göre ortalama menopoz yaşı 46-47 arasında olduğu ileri sürülmüştür (5).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) kadınlarda daha az görülmesine karşın, her iki cinsiyette de en sık görülen ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır (6). Tibolon, 19-nortestosteron türevi olup hedef organ üzerinde zayıf östrojenik, gestajenik ve çok zayıf androjenik etki gösterir. Tibolon her üç steroidin reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir (7). Tibolonun kanama ve pıhtılaşma zamanını etkilemediği, endometrial hiperplazi yapmadığı, kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu etki yaptığı ileri sürülmektedir (8,9).

Bu çalışmada, hormon replasman tedavisi öncesi ve sonrasında femoral arter ve dallarında tibolonun kan akım hızları üzerindeki etkileri, renkli Doppler ultrasonografi ile araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı jinekoloji polikliniğine postmenopozal şikayetleri nedeniyle 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2001 tarihleri arasında başvuran, en az bir yıldan beri doğal menopozda ve hiçbir HRT almamış olan 52 kadın prospektif olarak incelendi. Takibe gelmeyen 11 ve tedavinin ikinci haftasında intraabdominal hemoraji gelişen bir kadın çalışma dışı bırakıldı. Düzenli kontrole gelen 40 kadın çalışma kapsamına alındı. Bunlardan tibolon (Livial®) başlanan 28 olgu grup 1 (n=28), herhangi bir ilaç (HRT) başlanmayan 12 olgu grup 2 (n=12) olmak üzere iki grup oluşturuldu. Grup 1 olgularının tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri karşılaştırıldı, ayrıca grup 2 ile karşılaştırıldı.

Tüm olgularda karaciğer ve böbrek fonksiyonları, hormon profili (FSH, LH, E2), tam kan, biyokimya, mamografi, servikal smear incelemeleri, kemik dansitometrisi ve endometrium kalınlığı ölçümleri yapıldı, HRT’nin relatif ve kesin kontrendikasyonları ekarte edildikten sonra tedaviye başlandı.

Her iki grup olgunun ilk başvurularında renkli Doppler ultrasonografi ile femoral arter ve dallarından kan akım hızları ölçüldü. Renkli Doppler ultrasonografi ölçümleri saat 15’te sakin bir ortamda aynı kişi tarafından ve en

az 30 dakikalık dinlenmeden sonra yapıldı. Ölçümleri, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalında, Toshiba 140 A ultrasonografi cihazı, 7.5 mHz lineer proba 30-60 derece arasında elde edilen görüntülerden maksimum sistolik hız değerleri tespit edilerek yapıldı. Olgular 12 hafta sonra kontrole çağrılarak ilacın etkinliği ve yan etkileri sorgulandı, emosyonel durum değerlendirildi ve renkli Doppler ultrasonografi ölçümleri tekrarlandı. İstatistiksel analizler SPSS for Windows 10 programında yapıldı. Grupların tedavi öncesi ve sonrası femoral arter renkli Doppler Vmax değerlerinin incelenmesi için Wilcoxon Rank Sum testi kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanıldı, p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi..

Bulgular

Çalışmamızda olguların ortalama yaşı 50.71±5.87, ortalama menopoz yaşı 49.50±3.71 ve ortalama menopoz süresi 2.65±2.09 olarak bulundu. Gruplar arasında yaş, menopoz yaşı ve süresi bakımından anlamlı fark bulunmadı (P>0.05). Tibolon tedavisi uygulanan grup I olguların 5’inde (%17.85) hafif göğüs (meme) hassasiyeti tespit edildi. Bir olguda tedavinin ikinci haftasında akut batın ve intraabdominal hemoraji nedeniyle laparotomi uygulandı. Laparotomide yaklaşık 1500 ml kan bulunmasına rağmen kanama odağı bulunamadı. Hasta postoperatif altıncı gün şifa ile taburcu edildi ve tedavisi kesildi. Diğer olgularda tedaviyi bırakacak bir semptom tespit edilmedi. Tibolon verilen gruptan üç olguda (%9.33) vajinal kanama nedeniyle endometrial biyopsi alındı ve benign olarak değerlendirildi. Grup I olgularında endometrium kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilirken (p<0.05), kontrol grubunda ise fark saptanmadı (p>0.05). Grup I olgularında cinsel isteksizlik, terleme, kemik ve eklem ağrıları, vajinal kuruluk ve uykusuzluk gibi semptomlarda, tedavinin birinci ayından sonra belirgin bir iyileşme olduğu ve haftalık koitus sıklığında artış olduğu belirtilirken, dört (%14.28) olguda ise hiçbir iyileşme olmadığı ifade edildi.

Grup I olgularında arteriel kan akım hızları (vMax) ilk başvurularında ve 12 hafta sonra sırasıyla; ana femoral arterde 77.16±16.82’den 69.85±9.90 cm/sn’ye, derin femoral arterde 53.05±11.26’dan 47.39±7.20 cm/sn’ye, distal femoral arterde 54.43±16.46’dan 48.50±9.56 cm/sn’ye düştüğü gözlemlendi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Yüzeysel femoral arterde ise kan akım hızları sırasıyla 76.46±12.09’dan 75.73±9.99 cm/sn’ye düştü (p>0.05) (Tablo 1). Grup II olgularında arteriel kan akım hızları, ilk başvurularında ve 12 hafta sonra yapılan ölçümler arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 1. Grup I olgularında ilk başvurularında ve 12 hafta sonra femoral arterlerde ölçülen Vmax (cm/sn) değerleri

ArterleArterler	İlk başvurularında	12 hafta sonra	P
Ana femoral arter	77.16±16.82	69.85±9.90	<0.05
Yüzeysel femoral arter	76.46±12.09	75.73±9.99	>0.05
Derin femoral arter	53.05±11.26	47.39±7.20	<0.05
Distal femoral arter	54.43±16.46	48.50±9.56	<0.05

Tartışma

Sezer ve ark. Çalışmasında (10), 20 hastaya kombine östrojen-progestin ve tibolon verilerek beş yıl boyunca yılda bir uterin arterlerindeki pulsatilite ve rezistans indeksleri bakılmıştır. Çalışmada HRT kullanan kadınların uterin arter pulsatilite indeksi (PI) ve rezistans indeksi (RI) değerleri, HRT almayanlara göre düşük bulunmuş. Vasküler rezistansın düşmesi hastanın tedaviden yarar gördüğünü ve olgunun izlenmesinde önemli bir kriter olduğu belirtilmiş. Yıllara göre PI ve RI değerlerinin düşmesi ve tedavi süresinin uzaması ile yararlı vasküler etkilerin artacağı ileri sürülmüştür (10). Çalışmamızda tedaviden önce ve tedavinin 12. haftasında ölçülen Vmax değeri düşmüştür (Tablo 1).

Punnonen ve ark. HRT kullanmış ve kullanmamış postmenopozal 20 kadının otopsi çalışmasında, HRT kullanmış kadınların %55'inde, kullanmamış kadınların ise %5'inde normal histoloji görülmüştür. Aynı çalışmada HRT kullanmamış kadınlarda ateroskleroz daha sık gözlenmiştir. Bundan yola çıkarak HRT'nin ateroskleroza karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (11,12). Hormon replasman tedavisi sadece postmenopozal semptomları gidermekle kalmayıp aynı zamanda osteoporozu önlediği, kardiyovasküler protektif etki ile morbidite ve mortaliteyi azalttığı kabul edilmektedir. Postmenopozal dönemde HRT alan kadınlarda koroner kalp hastalığı %50 oranında daha az görüldüğü ve bu etkinin %30'u lipid-lipoprotein mekanizmasındaki değişimle sağladığı ileri sürülmektedir (13,14).

HRT, vasomotor semptomların giderilmesi, ateroskleroz, osteoporoz ve kardiyovasküler protektif etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. HRT'nin damarlar üzerindeki etkilerinin saptanmasında non invazif bir tanı yöntemi olan renkli Doppler ultrasonografi kullanılabilir. Konu ile ilgili alt ekstremiteler üzerinde yapılan yeterli çalışma mevcut değildir. Daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması konuya daha açıklık kazandıracağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda femoral arter ve dallarında renkli Doppler ultrasonografik incelemelerinde arteriyel kan akım hızının tibolon kullanılması ile önemli ölçüde azaldığı, postmenopozal semptomlarda ve cinsel fonksiyonlarda düzelme olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak HRT amacıyla kullanılan "Tibolon" postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler sistem üzerinde östrojen benzeri etki yapmaktadır. Dolayısıyla tibolon, bir çok sistem üzerindeki olumlu etkileri göz önüne alındığında yararlı bir ilaç olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Moore RA. Livial. A review of clinical studies. Br J Obstet Gynecol 1999; 106:1-21.
2. Hurd WW. Menopause in: Adashi EY, Hillard PA (Eds). Novak's Gynecology 12th Ed Williams&Wilkins. Baltimore 1997; 981-1011.
3. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Maturitas 1992; 14:103-15.
4. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. J Clin Epidemiol 1989; 42:1031-9.
5. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve menopoz. Kişnişçi H, Gökşin E, Gürkan T, Durukan T, Önderoğlu L, Ayhan A (Ed). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi Ankara 1996; 1319-23.
6. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. N Engl J Med. 1993; 329:247-56.
7. Morris EP, Wilson PO, Robinson J, Rymer JM. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol. 1999; 106:954-9.
8. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, Ginsburg J. Metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. Maturitas 1998; 28:271-6.
9. Genazzani AR, Benedek-Jaszmann LJ, Hart DM, Andolsek L, Kicovic PM, Tax L. Org OD 14 and the endometrium. Maturitas 1991; 13:243-251.
10. Sezer A, Önderoğlu L. Postmenopozal hormon replasman tedavisinde uterus perfüzyonu. Ultrasonografi Dergisi 1998; 2:102-6.
11. Punnonen R, Jokela H, Aine R. HRT and atherosclerosis. J Reprod Med 1995; 4 0:314-23.
12. Griewing Romer T, Spitzer C, Ludemann B, J, Gunther A, Kessler C. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: carotid intima-media thickness and 3-D volumetric plaque quantification. Maturitas 1999; 32:33-40.
13. Lobo RA, Speroff L. International consensus conference on postmenopausal estrogen therapy and the cardiovascular system. Fertil Steril 1994; 61:592-5.
14. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 1989; 321: 641-6.

Geliş Tarihi: 20.12.2002

Yazışma Adresi: Dr. Ahmet YALINKAYA
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, DİYARBAKIR
ayalinkaya@dicle.edu.tr