

Devamlı kombine hormon replasman tedavisinin uterin perfüzyon ve endometrial kalınlık üzerine etkisinin uterin arter Doppler bulguları ile değerlendirilmesi

The effect of continuous hormone replacement therapy on endometrial thickness and uterine perfusion with Doppler sonography of the uterine arteries

Pınar Dünder Erenoğlu¹, Murat Ekin¹, Rana Karayalçın¹, Selda Karadeniz²

¹Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

²Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

Amaç: Devamlı kombine hormon replasman tedavisinin (HRT) uterin perfüzyon ve endometrial kalınlık üzerine etkisinin Doppler sonografi ile değerlendirilmesi.

Materyal ve metod: Menapoz Kliniğine hormon replasman tedavisi almak için başvuran veya hormon replasman tedavisi almakta olan toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hormon replasman tedavisi alan hastalarda yirmişer kişilik 4 gruba ayrıldı: Grup 1: 2 mg estradiol + 1 mg norethisteron asetat; Grup 2: konjuge östrojen 0.625 mg + medroksiprogesteron asetat 2.5 mg; Grup 3: konjuge östrojen 0.625 mg + medroksiprogesteron asetat 5 mg; Grup 4: transdermal matriks sistemi 3.9 mg östradiol 12.5 cm² + doğal mikronize progesteron 100mg. Kontrol grubuna (Grup 5) hormon replasman tedavisi almak için başvuran en az altı aylık amenoreesi olup hormonal değerlendirilmesinde menopoz tespit edilen yirmi hasta dahil edildi. Hastalar kan östradiol seviyeleri, endometrial kalınlık ve uterin arter Doppler rezistivite indeksleri (RI) açısından değerlendirildiler.

Bulgular: Kan östradiol seviyeleri açısından değerlendirildiğinde hormon replasman tedavisi alan gruplar arasında anlamlı farklılık olmamakla beraber kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında anlamlı oranda yükseklik tespit edildi. Endometriyal kalınlık kontrol grubuna değerlendirildiğinde HRT alan olgularda endometriyal kalınlık kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek olmakla birlikte HRT alan gruplar arasında ortalama endometriyal kalınlıklar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi. Benzer olarak, uterin arter Doppler RI ölçümleri, HRT alan gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmazken kontrol grubuna kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç: Devamlı kombine hormon replasman tedavileri ile endometrial kalınlıkta patolojik değişiklikler olmadan uterin arter kan akımında anlamlı olumlu değişiklikler sağlanmaktadır. Tedavinin transdermal veya oral olması kan östrojen seviyesi yeterli olduğu sürece uterin arter kan akımı açısından anlamlı fark oluşturmamaktadır. Tedaviye eklenecek progestagenik ajan açısından sentetik veya doğal progestinler arasında uterin arter kan akımı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Anahtar kelimeler: *uterin arter, Doppler, endometrium, hormon replasman tedavisi*

Aim: To investigate the effect of different continuous combined hormone replacement therapy modalities on endometrial thickness and uterine perfusion by Doppler sonography of the uterine arteries.

Material and methods: One hundred patients who were willing to have hormone replacement therapy and or still under different continuous combined hormone replacement therapy modalities were included. Patients that were under hormone replacement therapy were divided into four subgroups having 20 patients in each according to the type of hormone replacement therapy modalities. Group 1: 2mg estradiol + 1mg norethisterone acetate; Group 2: conjugated estrogen 0.625 mg + medroxyprogesterone acetate 2.5 mg; Group 3: conjugated estrogen 0.625 mg + medroxyprogesterone acetate 5 mg; Group 4: transdermal matrix system 3.9 mg estradiol 12.5 cm² + natural micronized progesterone 100mg. Control group was consisted of women who were not under hormone replacement therapy, and suffering from amenorrhea duration of at least six months and diagnosed as menopause according to their hormonal status. Blood estradiol levels, endometrial thickness and resistivity index of uterine arteries with Doppler ultrasonography were investigated.

Results: There was no significant difference in blood estradiol levels among study groups but a significant difference existed with the study groups compared to the controls. Endometrial thickness and resistivity index of the uterine arteries were also similar within the study groups but was found to be higher when compared with the controls.

Conclusion: Continuous combined hormone replacement therapies improve uterine perfusion without deleterious effect on endometrial thickness. There is no difference between transdermal and per oral administration of the hormone replacement therapy on uterine perfusion correlated to blood estradiol levels. Also there is no difference in the type of progestins added to the therapy on the uterine perfusion

Key words: *Doppler of the uterine arteries, endometrium, hormone replacement therapy*

Geliş tarihi: 01.07.2004 • Kabul tarihi: 14.02.2005

Yazışma adresi

Dr. Murat Ekin

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

Tel : (312) 4196560

Faks : (312) 4684133

E-posta : muratekin@hotmail.com

Tablo 1. Bulguların gruplara göre değerlendirilmesi.

Grup	Yaş (yıl)	Menapoz süresi (ay)	Kan östrojen	Endometriyal kalınlık (mm)	Uterin arter RI
Grup 1	54.1±2.1	27.9±12.3	46.2±5.1	5.00 ±0.86	0.77±0.18
Grup 2	53.5±2.8	28.1±12.4	45.8±4.6	4.90±0.97	0.77±0.25
Grup 3	54.1±2.0	28.2 ±10.2	47.6±4.2	5.05±1.05	0.76±0.15
Grup 4	54.3±1.9	29.9 ±10.5	47.5±4.1	5.00±1.10	0.76 ±0.15
Grup 5	53.7±2.1	28.0±11.9	23.6±2.3	2.35±0.49	0.86±0.16

Postmenopozal dönemde endojen östrojen yapımının azalması; erken dönemde çeşitli psikiyatrik, vazomotor instabilite ve genitouriner sistem bulgularına, geç dönemde ise osteoporoz insidansında artışa neden olmaktadır. Özellikle kombine östrojen + progestin kullanımı ile ilgili yakın zamanda derin ven trombozu, pulmoner emboli meme kanseri açısından küçük ama kesin bir risk artışı ortaya konulmuştur. Aynı çalışmalar kemik erimesi ve kolorektal kanserler için mutlak riskte azalma tespit etmiştir (1-3).

Postmenopozal dönemde uygulanacak hormon replasman tedavisi (HRT) ile endojen sentezi azalmış olan östrojen yerine konularak vazomotor semptomlar ve osteoporoz riski azaltılabilmektedir.

Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi alan hastalarda; noninvaziv bir yöntem olan Doppler ultrasonografi ile uterin arter direnç değişikliklerini belirleyerek değişik hormon replasman tedavilerinin direkt ve indirekt olarak endometrium üzerine olan etkilerinin gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz menopoz kliniğine hormon replasman tedavisi almak için başvuran veya hormon replasman tedavisi almakta olan toplam 100 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak en az bir yıldır devamlı HRT belirlendi. Hormon replasman tedavisi alan hastalarda yirmişer kişilik 4 gruba ayrıldı:

Grup 1: 2mg estradiol + 1mg norethisteron asetat, Grup 2: konjuge östrojen 0.625 mg + medroksiprogesteron asetat 2.5 mg, Grup 3: konjuge östrojen 0.625 mg + medroksiprogesteron asetat 5 mg, Grup 4: transdermal matris sistemi 3.9 mg östradiol 12.5 cm² + doğal mikronize progesteron 100mg. Kontrol grubuna hormon replasman tedavisi almak için başvuran en az altı aylık amenoreesi olup hormonal değerlendirilmesinde menopoz tespit edilen yirmi hasta dahil edildi.

Hastalarda kan estradiol seviyelerinin tespiti için aç olarak antekübital venden alınan kan Hastanemiz hormon laboratuvarında "Imulite 2000 RIA kit" ile ölçüldü. Tüm hastalarda transvajinal ultrasonografi ile pelvik patolojiler (myoma uteri, adeksiyel kitle vb.) ekarte edildikten sonra endometrial kalınlık ve uterin kan akımı açısından Doppler ultrasonografi ile değerlendirildiler. Ölçümlerde transvajinal 6.5 MHz probu olan Toshiba Povervision 6000 ultrasonografi cihazı kullanıldı. Probun hareketleri ve cihazın tarama planı değiştirilerek uterus, damarlar, endometriyum, adneksiyal alanlar, "Douglas" boşluğu ve diğer pelvik yapılar sistematik olarak değerlendirildi. Endometriyum kalınlığı longitudinal planda her iki endometriyal duvarın dıştan dışa ölçümüyle değerlendirildi. Uterin arter renkli Doppler ile uterusun lateral servikal bölgesinde vizüalize edildikten sonra ortalama 0° açıyla ard arda gelen üç doğru değerlendirmiş Doppler dalga görüntüsü elde edilerek rezistivite indeksi (Sistol - diastol sonu/sistol) sağ ve sol uterin arterler için değerlendirildi. Bulguların istatistiksel analizi "SSPS 10.0 for Windows release" paket programı kullanılarak One -Way ANOVA yöntemi ile yapıldı.

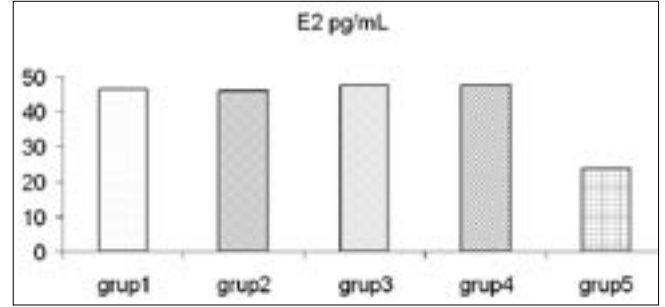
Bulgular

Çalışmaya dahil edilen gruplarda hastaların yaşları 49-58 arasında değişmekteydi. Hastaların yaş ortalamaları, ortalama menopoz süreleri (ay) ve HRT alan gruplar için HRT aldıkları süreler (ay) açısından değerlendirildiklerinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05). Gruplar, kan estradiol seviyeleri açısından değerlendirildiğinde HRT alan gruplar arasında anlamlı farklılık olmamakla beraber kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında anlamlı oranda yüksek tespit edildi (p<0.05). Endometriyal kalınlık açısından değerlendirilme yapıldığında HRT alan olgularda endometriyal kalınlık kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek olmakla birlikte HRT alan gruplar arasında ortalama endometriyal

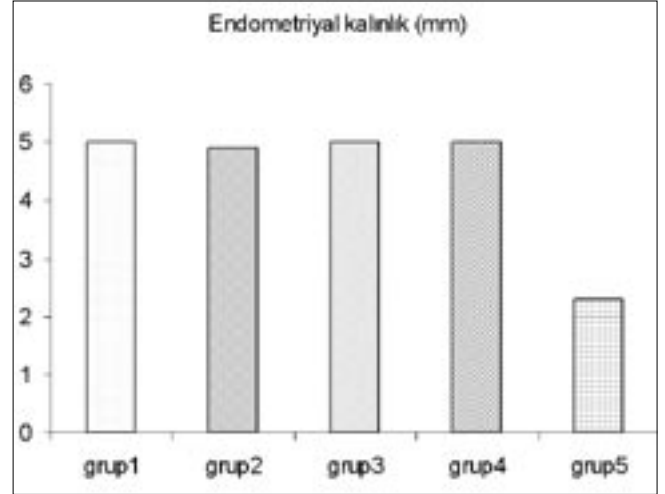
kalınlıklar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi. Benzer olarak uterin arter Doppler RI ölçümleri HRT alan gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmadan kontrol grubuna kıyaslandığında anlamlı olarak düşük tespit edildi. (Tablo 1), (Şekil 1,2,3).

Tartışma

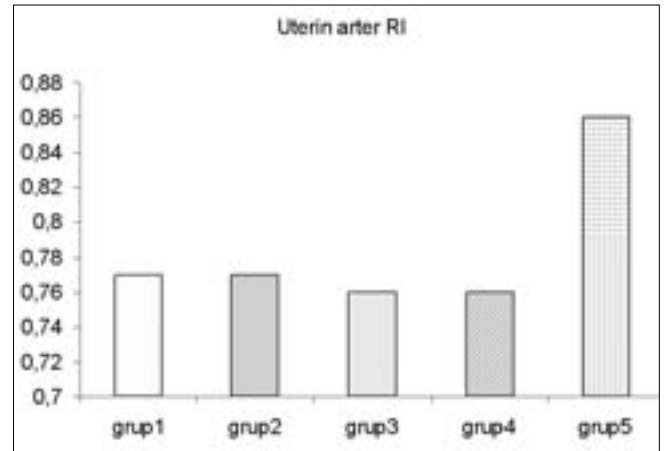
Hormon replasman tedavisinin uygulanması, günümüzde menapozu takip eden dolaşımdaki azalan östrojen seviyesine bağlı gelişen vazomotor yakınmaların giderilmesi için tavsiye edilmektedir. Östrojenin arterler üzerinde direkt vazodilatör etkisi vardır (4). Vasodilatör etkinin vasküler düz kas üzerinde kalsiyum kanal bloku ile olduğu düşünülmektedir (5). Bu vazodilatör etki özellikle östrojen reseptörlerinin yoğunlaştığı serebral, karotid ve uterin arterler üzerinde gözlenmektedir (5-7). Yapılan çalışmalarda menapoz süresinin uzunluğu ile doğru orantılı olarak uterin kan akımındaki direncin arttığı gösterilmiştir (8). Menapozda endometrium ve vasküler yatak açısından hormon replasman tedavisinin güvenliği, östrojen ve progesteronun optimal dengesine bağlıdır. Siklik hormon replasman tedavilerinde sıklıkla gözlenen çekilme kanaması uzun süre endometriyumun kötü etkilenmediğinin bir göstergesi olarak düşünülmekle birlikte Sturdee ve ark. (9) tarafından yapılan çalışma bu tezin aksine çekilme kanamasının endometrial hiperplaziye ekarte etmediğini bildirmektedir. Yine Exacoustos ve ark. (10) göre siklik hormon replasman tedavisinin belirli evrelerinde uterin kan akımı değişmemektedir. Bu sebeple siklik tedaviye nazaran devamlı kombine tedavinin daha güvenli olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda devamlı hormon replasman tedavisi alan hasta gruplarında tedavi almayan kontrol grubuna oranla uterin arter perfüzyonunda anlamlı derece artış olduğunu tespit ettik. Yine hormon replasman tedavisi alan grupta endometrial kalınlık kontrol grubuna oranla anlamlı olarak kalın tespit edilmekle birlikte patolojik düzeyde endometrial kalınlık gözlenmedi. Bunu hastaların devamlı hormon replasman tedavisi protokolüne uyumlarına bağlamak mümkündür; zira hastaların hormon replasman tedavisi alan kısmında beklenenden yüksek kan E2 seviyelerine rastlanılmamaktadır. Endometrial kanser riski nedeniyle histerektomi olmamış kadınlarda östrojenin proliferatif uyarısını dengelemek amacıyla tedaviye progesteron eklenmektedir (11-13). Ancak eklenen progestojenlerin östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine olan faydalı etkisini azalttığı ileri sürülmüştür (11,12). Progesteronun bu etkisini renin sekresyonunda artış prostosiklin/ tromboksan oranında azalma veya östrojene bağlı nitroz oksit oluşumunu engelleyerek gösterdiği bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür (14). Ancak fertil kadınlarda ya-



Şekil 1. Gruplar arası kan E2 seviyelerinin karşılaştırılması



Şekil 2. Gruplar arası endometrial kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Gruplar arası uterin arter RI seviyelerinin karşılaştırılması

pılan çalışmalar uterin arterlerde en düşük direncin luteal fazın pik yaptığı dönemlere rastladığı gösterilmiştir (11). Buda doğal progesteronların östrojen etkisini bozmadığını düşündürmektedir. Başlangıçta yapılan bazı çalışmalarda ardışık olarak (11,13) ve devamlı intrauterin uygulanan (14,15) sentetik progestojenlerle uterin arter kan akımında direnç artışı bildirilmekle birlikte yakın zamanda yapılan çalışmalar vajinal yolla uygulanan doğal progestinler ve didrogesteron için siklik tedavilerde minör kan akımı de-

ğişiklikleri bildirilmektedir. Exacoustos ve ark. (10) diğer yapılan çalışmaları göz önüne alarak hem sentetik hem de doğal progestinlerin östrojenin uterin arterler üzerine olan vazodilatör etkisine anlamlı bir azalma oluşturmadıklarını bildirmişlerdir (16,17). Yine de anti-östrojenik etki progesteronun tipi yanında etki süresi ve dozu ile de etkili olabilir (18). Çalışmamızda hormon replasman tedavisi alan gruplar içerisinde progesteron olarak norethisteron asetat, medroksiprogesteron asetat ve mikronize progesteron mevcut olup sentetik ve doğal progestinler arasında uterin kan akımı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Yine medroksi progesteron asetatın 2.5 mg ve 5 mg tedavi seçenekleri arasındada anlamlı fark tespit edemedik. Penotti ve ark. (19) benzer olarak medroksi progesteron asetat içeren hormon replasman tedavisi protokollerinde uterin arter kan akımında değişiklik tespit edememişlerdir. Östrojen tedavisine eklenecek progestin sentetik veya doğal olsun endometriyal kalınlık üzerine anlamlı ölçüde koruyucu etki yapmaktadır ve bulgularımıza göre hormon replasman tedavisi almayan gruba kıyasla uterin kan akımında anlamlı artış gözlenmiştir. Grupların sayısal olarak kısıtlı olması nedeniyle bu konu üzerinde daha geniş sayıda hasta içeren kontrollü çalışmalara gerek olduğuna inanıyoruz. Çalışmamızda oral ve transdermal hormon replasman tedavileri ile uterin arter perfüzyonunda anlamlı bir farkın olmadığını gördük. Cacciatore ve ark. (17) çalışmamızla benzer olarak 27 oral 31 transdermal hormon replasman tedavisi alan iki grubu karşılaştırmışlar ve bir yıllık tedavi sonrası iki grupta da uterin arter kan akımında eşit oranda anlamlı artış tespit etmişlerdir. Bu çalışmada hormon rep-

lasman tedavileri siklik olmakla birlikte daha önce yapılan çalışmalarda siklik tedavilerde uterin arter kan akımının değişik fazlarda etkilenmediği gösterilmiştir. Çalışmamızda iki grup arasında ortalama östradiol seviyeleri benzer olup kan östradiol seviyeleri ile uterin kan akımı arasındaki pozitif korelasyon olduğu gözlenmektedir. Predanic ve ark. (20) 106 hormon replasmanı alan hasta grubunda kompliansı iyi ve kötü olan hastaları kan östradiol seviyeleri ve uterin arter kan akımı açısından değerlendirmiş ve kompliansın bozuk olduğu grupta kan östradiol seviyeleri ile doğru orantılı olarak uterin kan akımını kompliansı yüksek guruba nazaran anlamlı olarak düşük tespit etmişleridir.

Transvajinal sonografi ile birlikte renkli Doppler uterin arter kan akımı değerlendirmesi değişik tedavi protokollerinin etkinliğini ve hastaların hormon replasman tedavisine uyumunun değerlendirilmesinde uygun bir metod olarak kullanılabilir. Özellikle değişik hormon replasman tedavisi protokollerinde hepatik metabolizmanın arttığı, sigara ve alkol veya psikotropik ilaç alan hasta gruplarında hormon replasman tedavisine cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Devamlı kombine hormon replasman tedavileri ile endometrial kalınlıkta patolojik değişiklikler olmadan uterin arter kan akımında anlamlı olumlu değişiklik sağlanmaktadır. Tedavinin transdermal veya oral olması kan östrojen seviyesi yeterli olduğu sürece uterin arter kan akımı açısından anlamlı fark oluşturmamaktadır. Tedaviye eklenecek progestagenik ajan açısından sentetik veya doğal progestinler arasında uterin arter kan akımı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Kaynaklar

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288:321-33.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 2003; 289:3243-53.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-27.
- Vyas S, Gangar K. Postmenopausal oestrogens and arteries. *Br.J.Obstet.Gynecol.* 1995; 102:942-6.
- Bergqvist A, Bergqvist D, Ferno M. Estrogen and progesterone receptors in vessel walls. *Biochemical and immunochemical assays. Acta Obstet.Gynecol Scand.* 1993; 72:10-6.
- Bourne TH, Hillard T, Whitehead M et al. Oestrogen, arterial status and postmenopausal women. *Lancet.* 1990; 335:1470-1.
- Gangar KF, Vyas S, Whitehead MI. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal östradiol and time since menopause. *Lancet.* 1991; 338:839-42.
- Bekavac I, Kupesic S, Mihaljevic D et al. Vascular impedance of uterine, inferior vesicle and ophthalmic arteries in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Comperative doppler study. Croat med. J.* 2000; 41:3:235-9.
- Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG et al. Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen progesterone replacement therapy? *Lancet* 1994; 343:979-82.
- Exacoustos C, Lello S, Caporale E, et al. Monitoring of hormone replacement therapy in postmenopausal women by transvaginal sonography. And color flow doppler: Study in different phases of sequential therapy. *Fertil. Steril* 1999; 71:536-43.
- Bourne TH, Hillard T, Whitehead M, et al. Transvaginal ultrasonography with color flow imaging to monitor hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Br.J. Radiol* 1991; 64:657-61.
- Hillard TC, Bourne TH, Whitehead MI et al. Differential effects of transdermal oestradiol and sequential progestogens on impedance to flow with in the uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 1992; 58:959-63.
- Persson I, Adami HO, Lindberg BS et al. Characteristics of oestrogen treated women. *Acta Obstet.Gynecol. Scand.* 1983; 62:297-302.

14. Ylikorkala O, Puolakkala J, Viinikka L. Vasoconstrictory tromboxane a2 and vasodilatatory prostacyclin in climacteric woman. Effect of oestrogen progesterone therapy. *Maturitas* 1984; 5:201-5.
15. Jarvella I, Raudaskoski T, Tekay A et al. Effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on the uterine artery Pulsatility index in postmenopausal hormone replacement therapy. *Ultrasound. Obstet. Gynecology.* 1997; 10:350-5.
16. Bonilla-musoles F, Marty MC. Effect of hormone replacement therapy on uterine blood flow and endometrial status in postmenopausal women. In:Fleicher Kurjak A, Granberg S, editors *Ultrasound and the endometrium* Newyork:Partenon 1997; 97-108.
17. Cacciatore B, Paakkari I, Toivonen J, et al. Randomized comparison of oral and transdermal hormon replacement on carotid and uterin artery resistance to blood flow. *Obstet. Gynecol.* 1998; 92:563-8.
18. Zalud I, Conway C, Schulman H et al. Endometrial and myometrial thicknes and uterine blood flow in postmenopausal women. The influence of hormone replacement therapy and age. *J.Ultrasound med.* 1993; 12:737-41.
19. Penooti M, Farina M, Sironi L, et al. Long term effects of postmenopausal hormone replacement therapy on pulsatility index of internal carotid and middle cerebral arteries. *Menopause* 1997; 4:101-4.
20. Predanic M, Ujevic B, Aleem F et al. Correlation serum oestrogen levels with uterine and carotid arteries flow in post menopausal women on hormone replacement therapy. *Croat Med. J.* 1998; 39:2:181-4.