

Oral Hormon Replasman Tedavisinin İnternal Karotis Arter ve Uterin Arter Pulsatilite İndeksi Üzerine Olan Etkileri

Semra KAYATAŞ ESER (*), Ertunç MEGA (*), Fahrettin KANADIKIRIK (**)

ÖZET

Hormon replasman tedavisinin postmenopozal dönemde kardiyovasküler sisteme etkisini, internal karotis arter ve uterin arter pulsatilite indeksi üzerine etkisini araştırarak göstermeyi amaçladık.

Menopozal şikayetler ile polikliniğimize başvuran 30 olgu çalışmaya alındı. Olgulara kesintisiz konjuge östrojen 0.625 mg/gün ve siklusun son 12 gününde 5 mg/gün medroksiprogesteron asetat tedavisi başlandı. İnternal karotid ve uterin arter pulsatilite indekslerinin bazal değerleri renkli doppler ultrasonografi kullanılarak ölçüldü. Tedavinin 3. ayında tekrar internal karotid ve uterin pulsatilite indeks değerlendirildi.

Hormon replasman tedavisi sonrası internal karotis ve uterin arter ortalama pulsatilite indeks oranlarında anlamlı düzeyde azalma izlendi. Bazal ortalama internal karotis arter pulsatilite indeksi 1.28 ± 0.32 iken, tedavi sonrası 1.07 ± 0.25 'e ($p < 0.001$) ve bazal ortalama uterin arter pulsatilite indeksi 2.13 ± 0.36 iken 1.89 ± 0.35 'e ($p < 0.05$) düştü.

Oral hormon replasman tedavisi, kullanımının üçüncü ayında internal karotis ve uterin arterde kan akımına olan direnci azaltır. Vasküler sistem üzerindeki bu etki, kadınlarda hormon replasman tedavisinin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkisini açıklamaktadır.

Anahtar kelimeler: Hormon replasman tedavi, internal karotis arter, uterin arter, pulsatilite indeksi

SUMMARY

The Effects of Oral Hormone Replacement Therapy on Pulsatility Indeks of Internal Carotid Artery and Uterin Artery

We aimed to demonstrate the effects of oral hormone replacement therapy on cardiovascular system at postmenopausal period by researching its effect on internal carotid artery and uterin artery.

We worked on 30 patients who applied for our policlinic with menopausal complaints. 0.625 mg/day continue conjugate estrogen and last 12 days of the cyclus 5 mg/day medroxyprogesterone acetate treatment were given. Color doppler ultrasonography was used to measure the impedance to flow (pulsatility index) within the internal carotid and uterine artery at baselin. On the 3rd month of the treatment pulsatility index evaluation were repeated.

After hormone replacement therapy the reductions n mean pulsatility index values of the internal carotid artery and uteri-ne with respect to baseline were at a significant level. The mean internal carotid artery pulsatility index was decreased from 1.28 ± 0.32 to 1.07 ± 0.25 ($p < 0.001$) and the mean uterin artery pulsatility index also fell from 2.13 ± 0.36 to 1.89 ± 0.35 ($p < 0.05$) after treatment.

Oral hormone replacement therapy effective at 3 month in reducing impedance to flow in internal carotid artery and uterin artery. This vascular effect explain how hormone replacement therapy protects women cardiovascular disease.

Key words: Hormone replacement therapy, internal carotid artery, uterin artery, pulsatility index

MÖ. 1000 yıllarında 18 yıl olarak bilinen ortalama kadın ömrü, günümüzün gelişmiş ülke koşullarında ABD'de 81, Türkiye'de ise 67.3 yıla kadar uzamıştır. 2025 yılında dünya nüfusunun yaklaşık % 23'ünü 60 yaş ve üstü insanların oluşturacağı sanılmaktadır. Bu orandan da anlaşılacağı üzere, önceki yıllarda klimak-

terium çağına bile girmeden ölen kadınlar günümüzde ömürlerinin yaklaşık 1/3 kadarını menapoz sonrası dönemde geçireceklerdir (1-3).

Menapoz döneminde azalan endojen östrojen yapımı nedeniyle değişik şiddette erken belirtiler (*vazomotor*

instabilite, psikolojik ve ürogenital sistemle ilgili) ve geç belirtiler (majör kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz) görülür. Koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı içeren kardiyovasküler hastalıklar, reproduktif dönemdeki kadınlarda aynı yaştaki erkeklere oranla 2.5-4.5 kat daha az görülürken, menapozla birlikte risk kadınlar için belirgin ölçüde artar, hatta 70'li yaşlardan sonra erkekleri geçmeye başlar. Böylelikle, 50 yaşından itibaren kadının yaşamı boyunca koroner kalp hastalığına yakalanma olasılığı % 46, bu hastalıktan ölüm olasılığı ise % 31'e ulaşır. Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen ve sayısız örnekleri bulunan bu istatistiksel veriler, östrojenin kardiyoprotektif etkisini açıkça ortaya koymaktadır (4). Östrojen, vasküler hastalık gelişiminde rol oynayan serum lipid düzeyleri, koagülasyon ve fibrinolitik sistemler, nitrik oksit ve prostaglandinler gibi vazoaktif moleküllerin üretimi, arter duvarına direkt etki gibi önemli noktalarda etki göstererek kardiyovasküler sistemi etkilemektedir (4,5).

Postmenopozal uygulanan hormon replasman tedavisi (HRT) ile erken ve geç menopozal dönemde görülen klinik durumların riski azaltılabilmekte ve böylece kadınların yaşam kalitesi artırabilmektedir. Biz de çalışmamızda, postmenopozal dönemde HRT uyguladığımız olgularda tedavi öncesi ve sonrası serum lipid profilini ve noninvazif bir yöntem olan doppler ultrasonografi (USG) ile internal karotis arter (ICA) ve uterin arter (UA) pulsatilite indeksi (PI) değerlerini ölçerek HRT'nin kardiyovasküler sistem üzerine olan direkt ve indirekt etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Göztepe SSK Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 1999-2001 yılları arasında başvuran, doğal menopoza girmiş 35 olgu izlendi. Tüm olguların anemnezleri alındı ve özellikle klimakterik semptomları sorgulandı. Kilo, boy, vücut kitle indeksi (BMI), arter basıncı değerleri kaydedildi. Olguların tümüne hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, lipid profili, hormon analizi yapıldı, mamografi, papsmear ve pelvik US uygulandı.

Çalışma kapsamına, klimakterik yakınmaları olan ve en az 12 aydır adet görmeyen, doğal menopoza girmiş, serum FSH > 40mIU/ml, E2 < 20pg/ml olan postmenopozal dönemdeki olgular alındı. Menopoz döneminde ekzojen hormon kullanan, hipertansiyonu (>150/100 mmHg), diyabetes mellitusu, kardiyovasküler, metabolik ve endokrinolojik hastalığı olan, sigara içen, endometriyum kanseri, karaciğer ve meme hastalığı hikayesi olan transvaginal US'de endometriyum kalınlığı 5 mm'den fazla olan olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan 35 olgudan 3'ü, tedavi sırasında ara kana-

ması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bir olgu aşırı obezite nedeniyle sağlıklı bir şekilde İCA doppleri yapılamadığı için ve bir olgu da üçüncü ayda kontrole gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. 30 olgu ile çalışmaya devam edildi. Olgulara oral kesintisiz konjuge östrojen (0.625 mg/gün) ve her 4 haftalık periyodun son iki gününde siklik medroksiprogesteron asetat (5 mg/gün) verildi. Ayrıca, olgularda tedaviye başlamadan önce ve tedaviden üç ay sonra bilateral internal karotis arter ve uterin arter PI değeri ölçüldü. PI ölçümü, östrojen tedavisinin ilk 8 ile 12. günleri arasında yapıldı. Doppler çalışmalarında, Dasonics Synergy markalı US cihazı ve 10 mHz lineer prob ICA için ve 6.5 mHz endovaginal probUA için kullanıldı. Her iki İCA PI ölçümü bifurkasyonun 2 cm kranialinden ve her iki UA PI ölçümü internal os seviyesinden uterin arterin asendan dalından yapıldı, sonuçların ortalaması alındı.

Çalışmada saptanan bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 7.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t testi (Paired t test) ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar, % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların kliniğimize başvurdukları zamandaki ortalama yaşları (40-63) 48.4 ± 5.31 yıl, BMI ortalaması (20.4-30.5) 24.73 ± 2.77 kg/m², ortalama menopoz yaşları (39-52) 45.60 ± 3.84 yıl ve menopoz süreleri (10-264) 50.30 ± 64.8 ay olarak tesbit edildi.

Hormon replasman tedavisi başlanan olguların tedavi öncesi ortalama PI değeri 1.28 ± 0.32 iken, HRT sonrası 1.07 ± 0.25 olarak tespit edildi. HRT sonrası ortalama PI değerindeki bu düşüş istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Tedavi öncesi PI ile menopoz süresi arasında ilişki incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p < 0.05$). Ayrıca, başlangıç ve 3. ay arasındaki PI değerleri arasındaki fark ile menopoz süresi arasında, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon saptandı ($p < 0.05$).

Tedavi öncesi ile tedavi sonrası uterin arter pulsatilite indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Tedavi öncesi indeksi ile menopoz süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r = 0.057$; $p = 0.766$; $p > 0.05$).

Başlangıç ve 3. ay pulsatilite indeksi farkları ile menopoz süresi arasında negatif yönde, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon vardı ($r = -0.197$; $p = 0.298$; $p > 0.05$).

TARTIŞMA

Özellikle 1970'li yıllardan sonra yapılan araştırmalarda 55-64 yaş arası kadınların yaklaşık % 36'sında koroner kalp hastalığı bulunmuştur. Bu olaydaki temel sorumlunun, östrojen düzeylerindeki azalma ve androjen potensindeki göreceli artış olduğu ileri sürülmektedir (1,4). Postmenopozal dönemde kardiyovasküler sistem hastalıklarından korunmada en önemli yaklaşım, hormon replasman tedavisi uygulamasıdır. Östrojen tedavisi; daha önce sağlıklı postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler primer hastalık riskini % 35-50 oranında azaltmaktadır (4). Östrojenin salgıladığı kardiyoprotektif etkinin % 25-30 kadarını, lipid profili üzerinde yaptığı olumlu değişiklikler oluşturmaktadır. Ayrıca, damarlar üzerine direkt etki ile vazodilatasyon yaparak kan akımını da artırır. Periferik damarlarda, vazodilatatör prostasiklin ve nitrik oksit yapımını artırarak vazokonstriktör endotelin-1 sentezini artırarak, kalsiyum kanal blokajı yaparak, tromboksan yapımını azaltarak, direkt etki ile vasküler sisteme olumlu etki göstermektedir (7). Özellikle beyin, kalp, uterus, vulva ve deride belirgin dolaşım artışı sağlar.

Dünya genelinde eski çağlardan bu yana menopoz yaşının ırksal özellikler ve çevresel faktörler ile değişmediği kabul edilmekte ve 50-51 yaş olarak bilinmektedir. Buna karşılık, ülkemizde yapılan çalışmalar, Türk kadınında menopoz yaşının 46-48 arasında bulunduğunu göstermektedir (1).

Cacciatore ve ark.'nın oral siklik HRT kullanarak 63 postmenopozal olguda yaptıkları randomize çalışmada, 2. aydan itibaren ICA bazal PI değeri 0.97'den 2. ayın sonunda 0.94'e düşmüş ve bu düşüş tedavi boyunca devam etmiştir. Bazal ICA PI ile karşılaştırıldığında, 6. ay sonunda % 11 oranında azalma saptanmıştır. UA PI değerinde 6. ayda maksimuma ulaşan azalma olduğu gösterilmiştir. UA PI bazal değeri 2.74 iken 2. ayda 2.14'e 6. ayda 1.74'e düşmüştür. 6. aydaki azalma % 39 düzeyinde saptanmıştır (7).

Jakson ve ark., kesintisiz oral östradiol kullanarak yaptıkları 27 olguluk çift kör plasebo kontrollü çalışmada, 24 haftalık tedavi sonrasında östrojen alan grupta PI ortalama 0.11 düşerken, plasebo alan grupta 0.05'lik artma olmuştur (8). Penotti ve ark., transdermal östradiol ve siklik MPA (10 mg/gün) kullanarak 25 postmenopozal olguda uyguladıkları çalışmada, 6. haftada bu

düşüşün bazale göre % 25.3 oranında olduğunu göstermişlerdir (9).

Marchien ve ark.'nın 15 HRT alan ve 15 HRT almayan postmenopozal olguda yaptıkları 12 aylık çalışmada, HRT alan grupta bazal UA PI 2.78 ± 0.30 , 3. ay sonunda 2.05 ± 0.16 ve 12. ay sonunda 1.79 ± 0.16 bulunmuştur. Bazal PI ile karşılaştırıldığında, 12. ayın sonunda % 25 oranında azalma saptanmıştır. HRT almayan grupta ise 12 ay sonunda UA PI % 14 oranında artmıştır (10).

SONUÇ

Postmenopozal dönemde uygulanan HRT'nin kardiyovasküler sistemi lipid profili üzerinden indirekt, kalp ve damarlar üzerinden direkt etkileyerek koroner ve serebral hastalık riskinde azalma yapıp, yaşam kalitesinde iyileşmeye neden olduğuna inanmaktayız. Fizyolojik olan, fakat yaşamı tehdit edici ve yaşam kalitesini bozucu patolojik olaylarla birlikte seyreden menopoz dönemi, tedavi edilmesi gereken bir süreç olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Kişnişçi HA:** Klimakterium ve Menopoz Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T (ed). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi, Ankara, 1319-51, 1996
2. **Speroffl:** The Menopause. A signal for the future. Lobo RA (ed): Treatment of the menopausal women. Raven Press, New York, s.1-8, 1994.
3. **Sağlık Bakanlığı (Türkiye):** Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüpleri Enstitüsü, 1993, Ankara, Türkiye, 1994.
4. **Ertüngealp E, Seyisoğlu H:** Menopoz ve Osteoporoz. Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Demeği Yayını, İstanbul, 96-7,2000.
5. **Gorodeski GI:** Mechanizm of action for estrogen in cardioprotection. In Progress in the Management of the menopause. Wren BG (ed). The Pathenon Publishing Group, Lonon, 402-18, 1997.
6. **Fleischer AC, Ruth B, Golstein MD, et al:** Doppler sonography in obstetric and Gynecology 223-49, 1996.
7. **Caciatore B, Paakkari I, Toivonen J, et al:** Randomize comparison of oral and transdermal hormone replacement on carotid and uterine artery resistance to blood flow. Obstet Gyneocol 92:563-8, 1998.
8. **Jackson S, Vyas S:** A double blind, placebo controlled study of postmenopausal hormone replacement therapy and carotid artery pulsatility index. Br J Obstet Gyneocol 105:408-12, 1998.
9. **Penotti M, Nencioni T, Gabrielli L, et al:** Blood flow variations in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. Am J Obstet Gyneocol 169:1226-32, 1993.
10. **W. Marchien van Baal, Kenemans P, Coen DA:** Sequentially combined hormone replacement therapy reduces impedance to flow within the uterin and central retinal arteries in healthy postmenopausal women. Am J Obstet Gyneocol 181:1365-73, 1999.
11. **Lau TK, Wan D, Yim SF, et al:** Prospective, randomize controlled study of the effect of hormone replacement therapy on peripheral blod flow velocity in postmenopausal women. Fertil Steril 70:284-8, 1998.