

Oral hormon replasman tedavisinin serum lipid profili ve internal karotis arter pulsatilite indeksi üzerine olan etkileri

Semra KAYATAŞ-ESER (*), Elif MEŞECİ (*), Selime SONGÜLALP-DAL (*), Mete BOSTANCI (*), Fahrettin KANADIKIRIK (**)

ÖZET

Amaç: Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisinin ,lipid profili ve internal karotis arteri pulsatilite indeksi üzerine etkisini araştırmak.

Materyal-Metod: Menopozal şikayetler ile kliniğimize başvuran doğal menopozlu 30 olgu çalışma kapsamına alındı. Tedavi öncesi olguların internal karotis arteri doppler pulsatilite indeksleri ve lipid profiline bakıldı. Olgulara oral kesintisiz konjuge östrojen (0.625 mg/gün) ve her dört haftalık siklusun son 12 gününde siklik medroksiprogesteron asetat (5 mg/gün) verildi. Tedavinin 3. ayında tekrar internal karotis arteri doppleri ve lipid profili değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular: Hormon replasman tedavisi sonrası lipid profilinde LDL, total kolesterol, LDL/HDL ve total kolesterol/HDL oranlarında anlamlı düşüş tesbit edildi. HDL konsantrasyonlarında anlamlı bir değişim izlenmedi. Tedavi sonrası ortalama internal karotis arter doppler pulsatilite indeksi değerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı bir düşüş izlendi.

Sonuç: Hormon replasman tedavisi, kardiyovasküler sistemi lipid profili üzerinden indirekt, kalp ve damarlar üzerinden direkt olarak etkilemekte ve bu etki postmenopozal kardiyovasküler riski azaltıcı yönde olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hormon replasman tedavisi, internal karotid arter, pulsatilite indeksi, lipid profili

SUMMARY

The effect of hormone replacement therapy on lipid profile and pulsatility index of internal carotid artery

We aimed to investigate the effect of hormone replacement therapy on lipid profile and internal carotid artery pulsatility index.

We worked on 30 postmenopausal patients who applied for our clinic with menopausal complaints. Before the treatment we monitored the internal carotid artery pulsatility index and lipid profile. 0.625 mg/gün continue conjugated estrogens and at last 12 days of cyclis 5 mg/day medroxyprogesterone acetate treatment were given. On the 3rd month of the treatment, internal carotid artery doppler and lipid profile evaluation were repeated.

After the hormone replacement therapy, we found out a significant decrease in the lipid profile; LDL, total cholesterol, LDL/HDL ve total cholesterol/HDL ratios. After the treatment we noticed a significant decrease on mean internal carotid artery doppler pulsatility index.

Hormone replacement therapy effects the cardiovascular system indirectly by lipid profile and by direct effects on heart and vessels. This effect decreases the postmenopausal cardiovascular risks.

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

Menopoz döneminde azalan endojen östrojen yapımı nedeniyle değişik şiddette erken belirtiler (vazomotor instabilite, psikolojik ve ürogenital sistemle ilgili) ve geç belirtiler (major kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz) görülür. Dünyadaki ölüm nedenlerinin başında iskemik kalp hastalığı gelmektedir. Reprodüktif dönemde kardiyovasküler hastalık açısından erkek/kadın oranı 2.5/1'dir. 55 yaşını aşmış bir kadında koroner damar

hastalığı görülme sıklığı 35-54 yaş grubuna göre 10 kat artış gösterir.

Postmenopozal dönemde östrojen ve östrojen/androjen oranının azalmasına bağlı lipid ve lipoprotein metabolizmasında önemli değişimler olur ⁽¹⁾. Aynı zamanda aterosjenik indeks olarak kabul edilen LDL/HDL ve total kolesterol/ HDL oranında da yükselme başlar ^(2,3).

Yapılan prospektif ve retrospektif çalışmaların sonuçlarına göre östrojen tedavisi, daha önce sağlıklı postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler primer hastalık riskini % 35-50 oranında azaltmaktadır. Östrojenin kalp-damar sistemini korumasının bir kaç mekanizması vardır. En önemli etki östrojenin serum lipid ve lipoproteinleri üzerine yaptığı etkidir. Östrojenin kullanım yollarına ve miktarına göre lipid düzeylerinde değişiklikler izlenir. Oral östrojen kullanımı ile total kolesterol ve LDL azalır, HDL-2 ve trigliserid (TG) artar. Ayrıca, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlere, nitrik oksit ve prostaglandinler gibi vazodilatör moleküllerin üretimine, arter duvarına etki gibi önemli noktalarda etki göstererek kardiyovasküler sistemi etkilemektedir.

Çalışmamızda, postmenopozal dönemde HRT uyguladığımız olgularda tedavi öncesi ve sonrası serum lipid profilini ve doppler US ile internal karotis arter (ICA) pulsatilite indeksi (PI) değerlerini ölçerek HRT'nin kardiyovasküler sistem üzerine olan direkt ve indirekt etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Göztepe SSK Hastanesi I. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 2000-2002 yılı arasında başvuran, doğal menopoza girmiş 35 olgu izlendi. Tüm olguların anamnezleri alındı. Kişinin boy, vücut kitle indeksi, tansiyon arteriyel değerleri kaydedildi. Olguların tümüne rutin kan tetkikleri, 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 > 40 mIU/ml, E2 < 20 pg/ml olan postmenopozal dönemdeki olgular alındı. Menopoz döneminde ekzojen hormon kullanan, hipertansiyonu (>150/100 mmHg), diabetes mellitusu, kardiyovasküler, metabolik ve endokrinolojik hastalığı olan, sigara içen, endometrium kanseri, karaciğer ve meme hastalığı hikayesi olan ve transvaginal US'de endometrium kalınlığı 5 mm'den fazla olan olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan 35 olgudan 3'ü, tedavi sırasında ara kanaması 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 dört haftalık periyodun son 12 gününde siklik medroksiprogesteron asetat (5 mg/gün) verildi.

Tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonra kan lipid düzeyleri saptandı. Kolesterol ve trigliserid, enzimatik kolorimetrik metod (Chad-pap) ile Olympus AU 5200 otoanalizöründe çalışıldı. HDL kolorimetrik immünolojik yöntemle Olympus AU 5200 otoanalizöründe çalışıldı. Total kolesterol, HDL ve TG sonuçlarına göre Friedewald formülü ile LDL düzeyleri hesaplandı.

Ayrıca olgularda tedaviye başlanmadan önce ve tedaviden üç ay sonra bilateral internal karotis arter PI değeri ölçüldü. PI ölçümü östrojen tedavisinin ilk 8 ile 12. günleri arasında yapıldı. Daha önce yapılan çalışmalarda, sağ ve sol İCA doppler indekslerinde fark bulunmadığı için iki tarafın ortalama PI değeri alındı (7,8). Doppler çalışmalarında, Diasonics Synergy markalı US cihazı ve 10 mHz lineer prob, color duplex pulsed doppler kullanıldı. Heriki İCA PI ölçümü bifurkasyonun 2 cm kranialinden yapıldı ve 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 demografik özelliklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Hormon replasman tedavisi başlanan olgularımızın tedavi öncesi ve tedavi başladıktan üç ay sonra yapılan karotis arter dopplerlerinde; 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).

Olgularımızın tedavi öncesi ve sonrası kan kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri saptandı. Tedavi öncesi kolesterol 205.63±59.19, LDL 139.83±39.30 ve HDL 44.96±14.11 bulundu. Tedavi sonrası kolesterol 174.30±38.53, LDL 118.43±41.58 ve HDL 47.80±16.43 bulundu. Kolesterol ve LDL düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01), HDL değerleri arasındaki fark ise anlamlı değildi (p>0.05). Olgularımızın tedavi öncesi trigliserid değerleri 118.53±54.46, tedavi sonrası ise 125.70±59.29 bulundu. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası trigliserid değerleri bir miktar yükselmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Olgularımızın tedavi öncesi ve sonrası LDL/HDL ve total kolesterol/HDL oranları hesaplandı. Tedavi öncesi LDL/HDL oranı 3.50±1.64 iken, total ko-

Tablo 1. Demografik özelliklerine göre dağılım.

	Minumun	Maksimum	Ort±Std.Sapma
Yaş (yıl)	40	63	48.4±5.31
BMI (kg/m ²)	20.4	30.5	24.73±2.77
Menapoz yaşı (yıl)	39	52	45.60±3.84
Menapoz süresi (ay)	10	264	50.30±64.8

lesterol/HDL oranı 5.01 ± 2.32 idi. Tedavi sonrası LDL/HDL 2.85 ± 1.77 iken total kolesterol/HDL oranı 4.16 ± 2.13 hesaplandı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası LDL/HDL oranı ve total kolesterol/HDL değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark vardı ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

Cacciatore ve ark.'nın oral ve transdermal siklik HRT kullanarak 63 postmenopozal olguda yaptıkları randomize çalışmada, bazal ve tedavinin 2, 6 ve 12. ayında ICA PI değerleri ölçülmüş ve her iki grupta da 2. aydan itibaren PI değerinde anlamlı düşüş izlenmeye başlanmış; bazal PI ile karşılaştırıldığında, 6. ay sonunda oral HRT alan grupta % 11, transdermal HRT alan grupta % 14 azalma saptanmıştır (4). Jackson ve ark. kesintisiz oral östradiol kullanarak yaptıkları çalışmada, 4-6 hafta aralarla 20-24. haftaya kadar ICA PI takibi yapmışlardır. 24 haftalık tedavi sonrasında östrojen alan grupta PI ortalama 0.11 düşerken, plasebo alan grupta 0.05'lik artma olmuştur (5). Lau ve ark. yalnız kesintisiz oral östrojen, kesintisiz oral östrojen ve siklik progesteron, transdermal östrojen ve plasebo kullanarak 68 olgu ile yaptıkları çalışmada, tedavinin 2 ve 6. ayında ortalama ICA PI değerine bakmışlardır. Plasebo alan grup hariç, HRT alan grupların hepsinde PI değerinde anlamlı oranda azalma saptanmıştır (6). Cacciatore ve ark., siklik kombine HRT kullanarak yaptıkları çalışmada; ICA'deki PI değişimini hem ilk 8 ile 12. günler arasında (sadece östrojen verilen dönem) hem de 18 ile 22. günler arasında (kombine östrojen ve progesteron verilen dönem) değerlendirmişler ve sonuçta siklik progesteron eklenmesinin östrojenin vasküler empedansta oluşturduğu olumlu sonucu etkilemediğini göstermişlerdir (4).

Abbey ve ark., oral konjuge östrojen ve siklik MPA alan 21 postmenopozal olguda yaptıkları çalışmada, HDL2, LDL ve total kolesterolde düşme ve TG düzeyinde anlamlı artış bildirmişlerdir (2). Alwer ve ark., oral konjuge östrojen ve siklik MPA alan 49 olguluk çalışmalarında, HRT'nin 0, 3, 6, 9 ve 12. ayında kan lipid profilini değerlendirmişler, 6. ayda total kolesterolde % 3 azalma LDL'de % 7.2 azalma, TG'de % 13.5 artma ve HDL'de % 4.8 artma tespit etmişlerdir. Özellikle birinci yılın sonunda total kolesterol/HDL ve LDL/HDL indekslerinde anlamlı ve progresif bir düşüş tespit etmişlerdir. Bu aterosjenik indekslerdeki düşüşü

HDL'de birinci yılın sonunda görülen % 12.9 düzeyindeki anlamlı artışa bağlamışlardır (3). Sanada ve ark. kesintisiz oral konjuge östrojen ve siklik MPA kullanarak 39 hiperkolesterolemili ve 59 normal kolesterolü olan olguda yaptıkları çalışmada; 3 yıllık periyodik takip sonrasında HDL'de her iki grupta da artma (% 14.4 ve % 26.5) TG'de normal kolesterolü olan grupta anlamlı artış, total kolesterol ve LDL'de ise hiperkolesterolemili grupta (% 7 ve % 16.6) anlamlı düzeyde düşme bildirmişlerdir (9). Tilly-Kieshi ve ark. aynı HRT protokolünü uygulayarak yaptıkları 75 olguluk çalışmalarında, 12 ayın sonunda total kolesterol ve LDL'de % 14 azalma saptamışlardır. Aynı şekilde, Vadlamudi ve ark. da yaptıkları 8 olguluk çalışmalarında 6. ayın sonunda HDL'de artış ve LDL'de azalma saptamışlardır (10,11). Kesim ve ark.'nın oral HRT kullanan olgularda yaptıkları çalışmada, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı artış, LDL ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptamışlardır (12).

Çalışmamızda, aterosjenik indeks olarak kabul edilen LDL/HDL ve total kolesterol/HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş kaydedildi. Özellikle total kolesterol/HDL oranındaki düşüş kadınlarda görülen HRT sonrası kardiyovasküler hastalıklardaki azalma ile çok yakından ilgilidir. Literatürde bu iki orandaki düşüşün nedeni çoğunlukla anlamlı olarak yükselen HDL düzeyi olarak gösterilse de (10), bizim çalışmamızda bu oranlardaki düşüşler anlamlı olarak düşen LDL ve total kolesterol düzeylerine bağlandı.

KAYNAKLAR

1. Bittner V, Simon JA, Fong J, et al: Correlates of high HDL cholesterol among women with coronary heart disease. *Am Heart J* 139:288-96, 2000.
2. Abbey M, Owen A, Sızakawa M, et al: Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and ldl-receptor activity. *Maturitas* 33:259-69, 1999.
3. Alwers R, Urdinola J, Onatra W, et al: Changes in normal lipid profile of menopausal women with combined hormone replacement therapy. Comparative clinical trial of two hormonal combinations (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate versus estradiol valerat/cyproterone asetat). *Maturitas* 32:41-50, 1999.
4. Cacciatore 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 Gynecol* 92:563-8, 1998.
5. Jackson S, Vyas S: A double blind, placebo controlled study of postmenopausal hormone replacement therapy and carotid artery pulsatility index. *Br J Obstet Gynecol* 105:408-12, 1998.
6. Lau TK, Wan D, Yim SF, et al: Prospective, randomize controlled study of the effect of hormone replacement therapy on peripheral blood flow velocity in postmenopausal women. *Fertil Steril* 70:284-8, 1998.
7. 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 Gynecol* 169:1226-32, 1993.

8. Gangar F, Vyas S, Whitehead M, Crook D, Meire H, Campbell S: Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal estradiol time since menopause. *Lancet*, 338:839-42, 1991.

9. Sanada M, Nakagawa H, Kodama I, et al: Three year study of estrogen alone versus combined with progestin in postmenopausal women with or without hypercholesterolemia. *Metabolism* 49(6):784-9, 2000.

10. Tilly-Kieshi M, Lappi M, Puolakka J, et al: Different effects of continuous estrogen-progestin and transdermal estrogen with cyclic progestin regimen on low density lipoprotein subclasses. *Eur J Clin Invest* 26(12):1125-33, 1996.

11. Vadlamudi S, MacLean P, Israel RG, et al: Effects of oral combined hormone replacement therapy on plasma lipids and lipoproteins. *Metabolism* 47(10):1222-6, 1998.

12. Kesim MD, Koç G, Turgut S, Akkurt Ö, et al: The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on serum lipids and lipoproteins in menopausal women. In: Aso T, Yanaihara T, Taketani Y, Suda T, Tanaka H, Maehara S (eds). The 9. International menopause society world congress on the menopause, Bologna, Italy, 381-6, 1999.

13. The writing group for the aperi atrial. Effects of estrogen or estrogen/progesterone regimens on heart disease risk factors on postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 273:199-208, 1995.

14. Folsom AR, McGovern PG, Nabulsi AA, et al: Changes in plasma lipids and lipoproteins associated with starting or stopping postmenopausal hormone replacement therapy. *Am Heart J* 132:952-8, 1996.

15. Kim ChJ, Min YK, Ryu WS, et al: Effects of hormone replacement therapy on lipoprotein and lipid levels in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 156:1693-700, 1996.