

DEVAMLI-KOMBİNE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ İLE ENDOMETRİUM KALINLIĞI VE PATOLOJİSİNDE OLUŞAN DEĞİŞİMLER (KIRILMA KANAMALARIYLA OLAN İLGİSİ)

Şebnem İNAL¹, Fatih DURMUŞOĞLU²

Hormon replasman tedavisi (HRT) sırasında endometrium hedef organdır. Endometrial patolojilerin tanı ve taramasında ultrasonografi, günümüzde en önemli tanı aracıdır. Devamlı-kombine HRT sırasında oluşan kanamalar, tedaviye olan devamı azaltmaktadır. Bu sebeple endometrium izlenmelidir. Bu çalışmada, HRT alınırken endometriumda olan değişimler, USG ve biopsilerle izlenerek, olan kanamalar hakkında fikir verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hormon replasman tedavisi, endometrial kalınlık ölçümü, endometrial patoloji

BLEEDING WITH THE HORMON REPLACEMENT THERAPY:

Changes in the Endometrial pathology

During HRT, endometrium is the target organ. USG is the most important diagnostic tool for diagnosis and screening endometrial pathologies today. Since bleeding with HRT is the leading problem for compliance, during treatment endometrium must be observed. In this study, changes in the endometrium while taking HRT are evaluated with TV USG and endometrial biopsies ; to give an idea about breakthrough bleeding with this therapy.

Key Words: Hormon replacement therapy, measurement of endometrial lining, endometrial pathology.

Menopoz, over aktivitesinin kaybolmasından sonra kesin olarak menstrasyonun bittiği noktayı tarifler. HRT'nin majör preparatı olan estrogen ilk olarak 1920'de kimyasal olarak sentez edilmiştir. 1935'te Mazer ve Israel menopozal vasomotor şikayetlerin estrogen preparatları ile geriletilebildiğini tespit ettikten sonra, ilk HRT'si estrogeni yerine koyma mantığı ile yalnız estrogen verilerek başlanmıştır. Daha sonraki yıllarda estrogenin atrofik vajinit ve osteoporoz üzerindeki olumlu etkilerinin tespit edilmesinden sonra 1960 ve 1970'li yıllarda estrogen replasman tedavisi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak 1975'in başlarında progesteron ile karşılanmamış estrogen kullanımı ile endometrial karsinomlardaki artışın farkedilmesi üzerine tedavide estrogenin yanına progesteron da kombine edilerek verilmeye başlanmıştır. Bu tarz kullanımlarla da, özellikle siklik kullanımda artan vajinal kanamalar ve progesterona bağlı premenstürel şikayetler (memelerde hassasiyet, ödem, baş ağrısı) yaşanmıştır¹.

Estrogenin progesteron ile birlikte kullanımı ile endometriumda koruyuculuk sağlanmıştır. Yine siklik HRT ile oluşan siklik çekilme kanamalarının durdurulmasına yönelik ve menopoz yaş grubundaki bu hastaların sürekli amenorelerini sağlamak için son yıllarda popüler olan ve günümüzde kullanımı artan "Devamlı- Kombine " protokoller gündeme gelmiştir. Burada ise progesteronun sürekli ve uzun vade kullanımı ile oluşabilecek problemler tartışılmaktadır.

HRT'nin optimal sonuçları ancak uzun süreli bir kullanım gerçekleşebilirse elde edilebilir. Bu nedenle

hastanın HRT kullanımına ikna edilmesi ve takibi önemlidir. Hastalara yapılan tüm açıklamalara rağmen, HRT alımı sırasında oluşan kanamalar devamı engelleyen en önemli sorundur. Kombine-devamlı kullanımda bile ilk aylarda, endometrial atrofi sağlanana kadar geçen sürede yaşanan kırılma kanamaları ilacın kesilmesine neden olmaktadır. Tedaviye olan komplians ancak %30'lardadır.

Çalışmamızda devamlı-kombine HRT alan hastaların ultrasonografik olarak endometrial kalınlık değişimleri ve biopsilerle endometriyumlarındaki histolojik değişimler incelenmiştir. Bu parametreler için HRT alımı ile kanama olan ve olmayan hasta grupları arasındaki farklar araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 1996-Şubat 1997 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Menopoz polikliniğine HRT alma isteği ile başvuran 185 hasta çalışmaya alınmıştır. Hasta yaş grubu 45-60 olarak belirlendi. Kabul edilen hastaların rutin muayene ve testleri yanında TV USG ile bazal endometrial kalınlıkları ölçüldü ve Pipelle aspirasyonu ile bazal endometrial biopsileri alındı.

Bu kabul üzerine hastalara 0.625 mg Konjuge Equine estrogen (Premarin) 1x1 tb po ve 2,5 mg Medroksiprogesteronasetat (Farlutal) 1x1/2 tb po her gün olarak başlandı. Hastalar olası kanama yan etkisine karşı uyarılarak bilgilendirildi. Kanama olan hastaların o dönemde; herhangi bir kanama izlenmeyen hastalar ise ilaçları kullanımın 3. ayında kontrole çağrılarak TV USG ile endometrial kalınlık ölçümü yapılması ve endometrial biopsiler alınması şeklinde tekrar değerlendirildi. Çalışmamızda pete

¹ Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Uzmanı

² Marmara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof. Dr.

ihtiyaç duyulmayan damlama kanamalar ve pet ıslatacak tarzdaki tüm kanamalar HRT'de kanama olarak değerlendirildi.

Sonografik ölçümler 'General Electric' marka USG, 5 mHz. vajinal prop kullanılarak yapıldı. Endometrial kalınlık ölçümü; uterus anteroposterior görüntüde iken fundusa yakın olan en kalın kesimden iki endometrial yüzeyin de toplam ölçümü alınarak yapıldı^{2,3}. Ultrasonografik olarak endometrial ekosu myometriumdan tam net olarak ayıramayan dolayısı ile endometrial kalınlık ölçümleri alınamayan hastaların ölçümleri '0' kabul edildi. Bu hastaların muayenelerinde servikal osları stenotik olsa dahi dilatasyon sonrası Pipelle ya da küretaj ile mutlaka biopsilerinin alınmasına dikkat edildi⁴.

Endometrial biopsiler Pipelle (endometrial aspirasyon) kullanılarak alındı. Biopsi sonuçları 6 kategoride toplandı. 1) Atrofi, 2) Zayıf proliferasyon (ya da inaktif), 3) Proliferasyon, 4) Miks-sekretuar ve proliferatif (iatrojenik), 5) Sekretuar, 6) Hiperplastik. Pipelle ile biopsi alınırken materyal gelmeyen ya da materyalin daha çok endoservikal mukus içermesi nedeniyle patolojinin 'tanı için yetersiz materyal' kabul ettiği hastalar da atrofik endometrium sınıfında sayıldı^{5,6,7}.

Biopsi sonuçları karşılaştırılırken Atrofik endometrium bir grup, proliferasyon-sekresyon gibi aktivite gösteren endometriumlar ise 'Diğer' adı altında şekillerde ifade edilmiştir. Ayrıca servikal osları stenotik olduğu için biopsiler alınamayan 22 hasta biopsi sonuçları karşılaştırılırken çalışmadan çıkarılarak, sonuçları olan 113 hasta karşılaştırılmıştır. (Servikal osları stenotik olan tüm vakaların endometrial kalınlıkları 5 mm.nin altındadır.) İstatistiksel çalışma; χ^2 ve Mc Nemar testleri uygunluğuna göre kullanılmıştır.

BULGULAR

Kliniğimize başvuran 185 hastadan 28 tanesinin çeşitli sebeplerle takibe gelememesiyle çalışma 3. ay sonunda 135 hasta takibi ile sonuçlandırılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 52,29±4,45 yıl; ortalama menapoza giriş süreleri 5,05±5,65 yıldır. Devamlı-kombine HRT başlanan 135 hastanın 31 (%22,96) tanesinde ilaçların ilk 3 ayında (break through) kırılma kanamaları izlendi.

Devamlı-kombine HRT alımı ile hastaların endometriumlarında ultrasonografik kalınlıklarında üçüncü ay sonunda anlamlı bir değişim olmadığı

Tablo I. HRT alımı ile endometrial kalınlıktaki değişim

	Bazal	3. Ay	
Endometrial Kalınlık (mm)	2,76 ± 2,49	2,74 ± 2,12	p = 0,9508

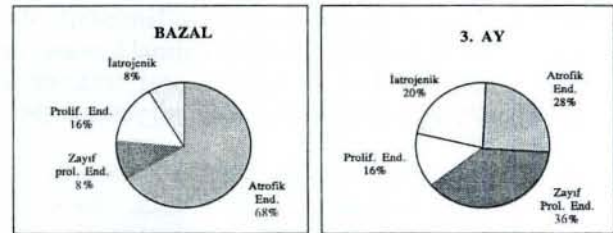
Tablo I'de gösterilmiştir. Endometriumun hormonal (östrojen) stimulyasyonla proliferere olduğu ve bunun da USG ile endometrial ekoda kalınlaşma olarak izlendiği kabul edilirse, bazal endometrial kalınlığı fazla olanların daha fazla kanayabilecekleri düşünülerek, bazal kalınlıklar karşılaştırılmıştır. Kanama olan grupta bazal kalınlık 3±2.3 mm. , kanama olmayan grupta ise 2.6±2.5 mm.'dir. Fark anlamlı değildir (Tablo II). HRT'nin 3. ayında ölçülen endometrial kalınlıklar karşılaştırıldığında ise kanamalı grupta anlamlı olarak daha fazla bir artış gözlenmiştir (p=0,0005) (Tablo II).

Tablo II. HRT alımı ile kanama olan ve olmayan gruplarda bazal ve 3. ay kontroldeki TV USG endometrial kalınlık ölçümleri

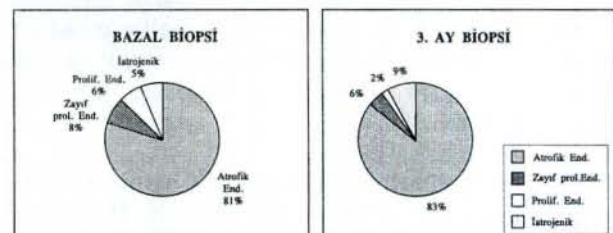
Endometrial Kalınlık (mm)	Kanama olan grup	Kanama olmayan grup	
Bazal	3 ± 2,3	2,6 ± 2,5	p = 0,5488
3. ay	3,9 ± 2,6	2,4 ± 1,8	p = 0,0005
Değişim (3. ay - bazal)	0,9 ± 3,4	-0,28 ± 2,5	p = 0,0372

Kanama izlenen grupta endometrial kalınlıkta 3. ayın sonunda ortalama 0.9+3.4mm. artış, kanama olmayan grupta ise ortalama 0.28+2.5mm.'lik bir inceleme tespit edilmiştir. Gruplar arası fark anlamlıdır (p=0,0372) (Tablo II).

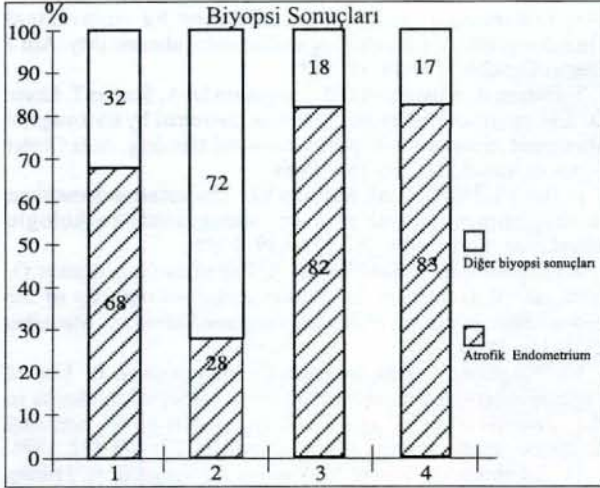
Çalışma grubundaki hastaların bazal ve 3. aydaki biopsi sonuçlarına total olarak bakılırsa, (Şekil 1,2) ilaçların kullanımı ile endometriumda oluşan atrofi oranının kanama olmayan grupta daha belirgin bir şekilde zaman içinde arttığı izlenmektedir. Grafikte görüldüğü üzere HRT alımı ile kanama izlenmeyen grupta ilaçların 3. ayında diğer gruba göre daha fazla endometrial atrofi tespit edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 1. HRT'de kanama olan hastaların bazal ve 3. ay biyopsi sonuçları



Şekil 2. HRT'de kanama olmayan hastaların bazal ve 3. ay biyopsi sonuçları



Şekil 3. HRT'de kanama olan ve olmayan hasta gruplarında bazal ve 3. ay biyopsi sonuçları.

- * 1 nolu kolon: HRT'de kanama olan grup bazal sonuçları
- * 2 nolu kolon: HRT'de kanama olan grup 3. ay sonuçları
- * 3 nolu kolon: HRT'de kanama olmayan grup bazal sonuçları
- * 4 nolu kolon: HRT'de kanama olmayan grup 3. ay sonuçları

TARTIŞMA

Pelvik sonografi, artık günümüzde postmenopozal kanamaların araştırılmasında, endometrial kanserlerin erken tanısında ve HRT alan hastaların tarama ve takibinde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Endometrial kanserin ilk bulgusu, endometriumda yarattığı kalınlaşmadır. Hastalar eğer kanama şikayeti olmadan USG'ik taramalara alınabilirlerse, şüpheli vakalar biopsiye yönlendirilebilir⁸. Bir çok otör de, HRT başlanmadan önce TV USG ile endometrial kalınlık ölçülmesini, şüphe varsa bazal biopsi alınmasını önermektedir.

Postmenopozal yaş grubunda endometrial patolojiyi ekarte etmek için, ultrasonografik olarak ölçülen endometrial kalınlık değerleri üzerinde çalışılmaktadır. Son yıllarda yapılan pek çok çalışma; endometrial kalınlığın 5 mm.'nin altında olduğu vakalarda, endometrial bir patolojiye rastlanma oranının çok düşük olduğu bu nedenle tanılmal biopsinin gerekli olmadığı görüşünde birleşmişlerdir. Bu çalışmalara örnek olarak Grigoriou ve ark. çalışmasında cut-off değeri olarak 5 mm. ve altının, endometrial patolojiyi değerlendirmedeki (+) prediktif değeri %93,7; spesifitesi %97,8; sensitivitesi %98,2'dir⁹. Bu nedenle artık endovajinal USG, endometrial patoloji tanısında D&C kadar sensitif tanılmal bir araçtır^{2,3,4,6,7,8,9,10,11}.

Ancak çalışmaların çoğu postmenopozal, HRT almayan kişilerde yapılmıştır. Granberg ve ark.'nın çalışmasında HRT alan hastaların, endometrial kalınlıklarının ilaç almayanlara göre 1mm. daha kalın olduğu, Linn ve ark.'nın çalışmasında ise, sadece karşılanmamış estrogen ve siklik HRT alan hastalarda endometriumun 1-2mm. daha kalın olduğu, ilaç

almayan veya devamlı HRT kullananlarda ise endometrial kalınlıklarının farklı olmadığı gösterilmiştir¹². Karlsson ve ark.'nın çalışmasında ise HRT alan grupta ortalama endometrial kalınlığı 5,2mm. ölçülürken, ilaç almayan grupta ise 4mm. olarak bulunmuştur⁴.

Meuwissen ve ark. çalışmasında, bazal endometrial kalınlığı fazla olan hasta grubunun HRT ile daha fazla kanayacakları ve kanama miktarının bazal kalınlığa bağlı olduğu gösterilmiştir. Ancak, yine de her zaman her kanama ile endometriumda bir azalma olmayabileceğini ya da endometriumun kanama olmadan da olası atrofi gelişimi ile incelmeye gösterebileceği ifade edilmiştir¹³.

Bizim çalışmamızda ise tüm hasta grubunda HRT başlanmadan önceki endometrial kalınlık ile 3. ay kontroldeki ölçümler arasında anlamlı bir değişim olmamıştır. (Tablo-I) HRT ile kanama olan ve olmayan gruplar ayrı ayrı incelendiğinde ise bazal ölçümler arasında fark yok iken kanamalı grupta 3. ayda endometriumda bir kalınlaşma, kanama olmayan grupta ise bir incelmeye olduğu gözlenmiştir (TabloII).

Sonuç olarak, bazal endometrial kalınlığı fazla olan ya da ilaç kullanımı ile endometrial kalınlaşma (stimulasyon) tespit edilen hasta grubunda daha fazla kanama yan etkisine maruz kalacağı tahmin edilebilir.

Bilindiği gibi devamlı-kombine tarzda verilen protokollerde, progesteron; estrogenin endometrium üzerindeki proliferatif etkisini sürekli antogonize ederek, endometrial atrofi gelişmesini sağlar. Bu mekanizma ile vajinal kanamalar ortadan kalkar. Bu nedenle bazal biopsileri atrofik gelen hastalarda ilaçlarla daha az kanama yan etkisi beklenebilir. Endometrial atrofi gelişene kadarki süreçte oluşan kanamalar, kullanılan progesteron dozu ve fizyolojik özellikleri ile değişir. Obel ve ark. çalışmasında bazal biopsilerin %60 oranında atrofik olmasına rağmen, ilk 3 ayda görülen %60 oranındaki ara kanamaları lokal endometrial faktörlere bağlamışlardır¹⁴.

Atrofik endometriumda damarlarda sklerotik değişimler oluşur. Venöz ya da arterial yırtılmalarla kanamalar olasıdır¹⁰. Yine atrofik mukoza yüzeysel ülserasyonlara meyillidir. Bu 'senil endometrit' halinde kanamalar yapabilir. Yani kontrolsüz kanamalar sadece endometrial kalınlaşmadan değil, fokal endometrial dejenerasyon ve ince duvarlı damarların kanaması ile de oluşur^{9,15}.

Bu ifadeler, ilaç başlanmadan önce atrofik endometriumu sahip olan ya da ilaçların kullanımı ile endometrial atrofi ve amenore gelişmiş hastalarda görülen kanamaları açıklayabilir. Oysa bazalde proliferatif ya da sekretuar sonuçlar veren endometriumlarda HRT ile atrofiye dönüşümleri sürecinde de hastalarda kanamalar izlenebilmektedir.

Grubumuzda Şekil 3'te kanama olmayan grupta 3. ay sonunda daha yüksek oranda atrofi sağlanabildiği görülmüştür. Laurence ve arkadaşlarının çalışmasında HRT'nin 3. ayında endometrial biopsilerinde %90-100 atrofi tespit edilmiştir. Bu nedenle HRT protokollerinin fiks dozlar şeklinde tanıtılmasından ziyade, estrogen ve progesteronun oranı, kişinin verdiği cevaba göre ayarlanmalıdır.

Magos ve ark. yaptığı çalışma ile HRT'nin ilk aylarda görülen kanamanın, progesteron dozu artırılarak önlenilebileceği ve endometrial atrofisinin hızla gelişmesinin sağlanacağını göstermişlerdir. Bu çalışma ile önerilen, ilk aylardaki kanamaların azaltılması için ilk aylarda progesteron dozu iki katına çıkarılabilir ve amenore sağlandıktan sonra doz standart seviyelere düşülebilir^{16,17}. Yine bir çok klinik çalışma, dozları değişmeden beklenirse de görülen düzensiz kanamaların azalacağı yönündedir ama bu arada hastalar ilaçları bıraktığı için net sonuçlar verilememektedir¹⁸.

KAYNAKLAR

1. Hammond CB. Climacteric. In Scott JR, Disaina PJ, Hammond CB, Spellacy WN. *Obstet Gynecol*, 7th edition, Lippincott Company, Philadelphia, 1994, p.771.
2. Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard T. The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol*, 98: 470-475,1991.
3. Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 78:195,1991.
4. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding- A Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 172:1488-94, 1995.
5. Menopause and postmenopausal hormone therapy. In Speroff L, Glass RH, Kase NG.(eds) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 5th edition, Williams & Wilkins, Maryland, 1994, p.583.
6. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norström A, Friberg

LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol*; 164:47-52, 1991.

7. Dorum A, Kristensen GB, Langebrenke A, Somes T, Skaar O. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 72,116-119, 1993.

8. Sheth S, HamperUM, Kurman RJ. Thickened endometrium in the postmenopausal woman: sonographic-pathologic correlation. *Radiology*; 187:135-139, 1993.

9. Grigoriou O, Kalovidouros A, Papadias C, Antoniou G, Antonaki V, Giannikos L. Transvaginal sonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Maturitas* 23: 9-14, 1996.

10. Tongsong T, Pongnarisorn C, Mahanuphap P. Use of vaginosonographic measurement of endometrial thickness in the identification of abnormal endometrium in peri-and postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound*, 22: 479-482, 1994.

11. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *AM J Obstet Gynecol*, 164: 47-52,1991.

12. Shipley CF, Simmons CL, Nelson GH. Comparison of transvaginal sonography with endometrial biopsy in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med*, 13:99-104, 1994.

13. Meuwissen JHJM, Van Langen H, Navarro I. Ultrasound determination of the effect of progestogens on the endometrium in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Maturitas* 18 : 77-85,1994.

14. Obel EB, Munk-Jensen N, Svenstrup B, Bennett P, Micic S, Henric-Nielsen R, Nielsen SP. A two-year double-blind controlled study of the clinical effect of combined and sequential postmenopausal replacement therapy and steroid metabolism during treatment. *Maturitas*, 16 :21-31,1993.

15. Selby J, Citron JT, Hendrickson MR, Ettinger VM. Cyclic Hormone replacement therapy using quarterly progestin. *Obstet Gynecol*, 83:693-700,1994.

16. Learher AT, Studd JWW. Can the withdrawal bleeding following oestrogen replacement therapy be avoided? *Br J Obstet Gynecol*,97:1071-1079,1990.

17. Magos AL, Brincat M, Studd WW, Wardle P. Amenorrhoea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 65:496, 1985.

18. Gelfand MM, FRCS, Ferenczy A. A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women : Effects on the endometrium. *Obstet Gynecol*, 74:398, 1989.