

FARKLI POSTMENOPOZAL HORMON REPLASMAN TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN ENDOMETRİAL KALINLIK ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Sıtkı GÜLHAN (*), Dr. Saffet DİLEK (**)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (3) : 205-208 (2004)

ÖZET

Amaç: Farklı Hormon replasman tedavi protokollerinin ultrasonografik endometrial kalınlık üzerine etkilerinin araştırılması.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D

Materyal-Metod: Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi için kontrendikasyonu olmayan 90 olgunun yaşı, vücut kitle indeksi (VKI), transvaginal ultrasonografi ile ölçülen bazal endometrial kalınlıkları bilgi formlarına alındı ve olgular randomize edilerek üç gruba ayrıldı. Bir gruba devamlı progesteron içeren hormon replasman tedavisi (Grup I), bir gruba tibolon (Grup II), diğer gruba siklik progesteron içeren hormon replasman tedavisi (Grup III) başlandı. Bir yıl sonra olgular tekrar değerlendirildi ve endometrial kalınlıkları ölçüldü ve istatistiki olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların % 24'ü bir yıl sonunda tedaviyi bıraktığı için çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgularda tedavi sonrası endometrial kalınlıkta bazale oranla artış görüldü ($p=0.007$). Ama artış oranı siklik tedavi verilen Grup III' de diğer iki gruba göre daha fazla idi ($p=0.009$).

Sonuç: Hormon replasman tedavisi endometrial kalınlıkta artışa neden olmaktadır. Artış oranı hormon replasman tipine göre değişmekte olup artış oranı siklik tedavide daha fazla olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hormon Replasman Tedavisi, Endometrium, Transvaginal Ultrasonografi, Endometrial Kalınlık.

SUMMARY

The Effect of Different Postmenopausal Hormone Replacement Treatment Protocols on Endometrial Thickness

Objective: To evaluate endometrial thickness by transvaginal ultrasonography during different regimens of hormone replacement therapy and to compare this data.

(*) Ankara Numune Hastanesi Radyoloji Bölümü

(**) Mersin Üni. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Reprint Request: Dr. Sıtkı GÜLHAN, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü, ANKARA
e-mail: drsgulhan@yahoo.com

Kabul Tarihi: 02.06.2004

Institution: University of Mersin, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology
Material and Methods: Age, body mass index, and transvaginal evaluation of endometrial thickness of 90 postmenopausal women who had no contra-indication for hormone replacement therapy were recorded. Patients were randomly divided into three groups. The first (Group I), received continuous combined hormone replacement therapy, the second (Group II) tibolone and the third (Group III) cyclic hormone replacement therapy. After one year, all of the patients were evaluated and transvaginal endometrial thickness were repeated and statically analyses were performed for comparison.

Results: Twenty two patients (24%) did not complete the study for poor compliance. After 12 months of therapy, the mean endometrial thickness in three groups was significantly increased in comparison with basal values ($p=0.007$). The mean value of endometrial thickness in Group III was significantly greater than the others ($p=0.009$).

Conclusions: All of the hormone replacement therapy modalities increase endometrial thickness but the increase is greater in cyclic hormone replacement therapy.

Key words: Hormone Replacement Therapy, Endometrium, Transvaginal Ultrasonography, Endometrial Thickness.

GİRİŞ

Endometrial patolojilerin belirlenmesinde endometrial biyopsi standart bir işlem olarak kabul edilmektedir. Ancak invaziv bir işlem olması, yeterli örnek alınmasında zorluk nedeni ile bazı durumlarda biyopsi öncesi transvaginal ultrasonografi tanı amaçlı önerilebilmektedir (1). Ultrasonografinin uygulanımının artması ve endometrial kalınlık ve histopatolojik değerlendirilmenin yapıldığı çalışmaların ortaya konulması ile postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığın 4-5 mm altında olduğu olgularda histopatolojik değerlendirmenin gereksiz olduğu belirtilmiştir (2,3). Ama postmenopozal dönemde verilen HRT'in endometrial doku üzerine etkileri birçok çalışmada ortaya konulmuş ve HRT kullanılan olgularda klinik olarak önemli olmasa da endometrial epitel ve stromada proliferasyon gözlemlendiği, transvaginal ultrasono-

grafi ile ölçülen kalınlığın artışına neden olduğu ve bunun da transvaginal ultrasonografinin yanlış pozitiflik oranını yükselttiği üzerinde durulmaktadır (4).

Uterusu olan postmenopozal olgularda, hormon replasman tedavisi verilirken progesteron endometriumu korunması amaçlı siklik (sHRT) veya devamlı (kHRT) olarak verilebilir. Ayrıca postmenopozal dönemde hafif östrojenik, progesteronik ve androjenik etkileri olduğu bilinen tibolon uygulanabilmektedir (5). Hormon replasman tedavisi uygulanan olgularda, endometrial kalınlığın değiştiği üzerine çalışmalar vardır (2,5). Ancak hormon replasman tedavi tiplerinin veya tibolonun endometrial kalınlık üzerine etkilerinin farklı olup olmadığı konusunda çok az çalışma vardır. Bu çalışma, progesteronun siklik veya devamlı olup olmamasına göre HRT tipinin veya tibolonun endometrial kalınlık üzerine etki farklılığını ortaya koyma amaçlı düzenlendi.

ARAÇ-YÖNTEM

Hastanemiz, jinekoloji bölümüne başvuran son adet tarihinden en az bir yıl geçmiş ve hiç HRT almayan ve HRT kullanma için kontrendikasyonu olmayan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşı, menopoz yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ) bilgi kartlarına alındı. Olguların tümünden General Electric marka ultrasonografi, kullanılarak 6.5 mHz transvaginal prob yardımı ile endometrial kalınlık ölçüldü. Endometrial kalınlık ölçümü tüm olgularda, litotomi pozisyonunda ve mesane boş iken yapıldı ve endometrial kalınlık, çift tabaka endometrium ölçülerek hesaplandı. Bazal endometrial kalınlığı 4 mm üstünde olan her olgudan endometrial örnekleme yapıldı ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil olabilecek 90 olgu basit randomizasyon tablosu kullanılarak üç gruba ayrıldı. Birinci gruba kHRT (Premelle 2.5®, 0.625 mg konjuge estrojen-2.5 mg medroksiprogesteron asetat, Wyeth), ikinci gruba tibolone (Livial®, 2.5 mg tibolon, Organon), üçüncü gruba ise, sHRT progesteron içeren (Premelle 5®, 0.625 mg konjuge estrojen 14 tablet, 0.625 mg konjuge estrojen-5 mg

medroksiprogesteron asetat 14 tablet, Wyeth) başlandı. Tedavi başlanan olgular kontrole alındı ve bir yıl sonraki endometrial kalınlıkları aynı kişi tarafından aynı şekilde ölçüldü ve fokal bir lezyon gözlemlendi ise bunlar bilgi kartlarına alındı. Fokal lezyon saptanan veya endometrial kalınlığı 4 mm üzerinde olan olgulardan endometrial örnekleme yapıldı.

Veriler SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programına girilerek bu program aracılığı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz, yaş, VKİ, menopoz süresi eş değişken olarak alınarak ve gruplar arasındaki endometrial kalınlık arasındaki farklılık tekrarlayan ölçümlü kovariant analizi uygulanarak değerlendirildi. Gruplara ait tanımlayıcı istatistiklerin değerlendirilmesinde p değerinin 0.05' den küçük olması, tedavi öncesi ve sonrası endometrial kalınlık ve endometrial kalınlıktaki değişimin karşılaştırılmasında p değerinin 0.01' den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Bir yıl sonunda Grup I' den 8, GrupII' den 5 ve Grup III'den 9 olmak üzere toplam 22 olgunun (%24) çeşitli nedenlerden dolayı tedaviyi bıraktığı saptandı ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Gruplara ayrılan olguların yaşı, VKİ, menopoz yaşı Tablo I' de gösterildi. Gruplar arasında yaş, VKİ, menopoz yaşı bakımından istatistiksel olarak fark olmadığı gözlemlendi (p=0.56). Ayrıca yaş, VKİ ve menopoz süresi ile endometrial kalınlık arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.68).

Yapılan hesaplamalar sonucunda her üç grupta da tedavi sonrasında endometrial kalınlıkta anlamlı bir artış gözlemlendi (p=0.007) Artış oranları karşılaştırıldığında, üçüncü gruptaki artış oranı hem birinci, hem de ikinci gruptaki artış oranında anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.009). Buna karşılık birinci ve ikinci grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.067) (Tablo I).

TABLO - I
Olguların Demografik Özellikleri ve Tedaviye Göre Endometrial Kalınlıklarının Değişimi

	Grup I n=22	Grup II n=25	Grup III n=21	p
Yaş (yıl)	49.1 \pm 2.68	48.5 \pm 2.9	50.1 \pm 1.9	0.56
VKI (kg/m ²)	26.7 \pm 3.2	28.4 \pm 6.4	28.4 \pm 2.01	0.56
Menopoz Süresi (yıl)	5.2 \pm 1.4	4.8 \pm 2.1	4.9 \pm 1.8	0.68
Bazal Endometrial Kalınlık (mm)	3.9 \pm 0.6	3.5 \pm 0.7	3.7 \pm 0.7	0.68
Tedavi Sonrası Endometrial Kalınlık (mm)	4.65 \pm 0.7	4.48 \pm 0.69	5.27 \pm 0.7	0.007*
HRT Sonrası Endometrial Kalınlıktaki Değişim (mm)	0.76 \pm 0.6	1.02 \pm 0.7	1.64 \pm 0.8	0.009*

* p<0.01, istatistiksel olarak anlamlı.

TARTIŞMA

Postmenopozal kadınlarda transvaginal ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlığın endometrial anormallikleri göstermede etkili olduğu birçok çalışmada ortaya konulmuştur (6). Östrojenin endometrial doku üzerinde mitotik aktivitesi olduğu ve aynı zamanda hücre bölünmesi sırasında bozukluklara yol açarak endometrial kanser üzerine pozitif etki yaptığı bilinmektedir. Siklik veya devamlı verilen progesteronun ise bu değişimleri engellediği ortaya konulmuştur (4). Ama sHRT, kHRT ve tibolon verilen olguların endometriumlarının izleminde transvaginal ultrasonografinin değişimi konusunda az çalışma vardır. Biz bu çalışmada, özellikle HRT alan kadınlarda endometrial kalınlığın HRT tipinden bağımsız tüm olgularda bazale oranla arttığını, ama sHRT kullanan olgularda bu artışın diğer HRT tiplerinden daha fazla olduğunu gözledik. Literatüre de baktığımızda bu bulgunun, diğer çalışmalar ile uyumlu olduğunu gördük (7,8). Artış oranı ise, Gull ve arkadaşlarının (8) sonucu ile benzer iken, Affinito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardaki siklik HRT alan grup endometrial kalınlığından daha düşük idi (7).

Endometrial örnekleme alınırken tüm olgularda, kanama olup olmamasından bağımsız olarak bir yıl sonundaki endometrial kalınlık yeni kutunun ilk başlangıç gününde yapıldı. Bunun önemi özellikle, siklik HRT alan olgularda kanamada dolayı olabilecek farklılıkları önlemek amaçlı idi. Gerçi literatüre baktığımızda, sHRT alan olgularda ultrasonografi zamanlamasının EK ölçülmesinde önemli bir faktör olmadığı üzerinde duran çalışmaların yanında (9) bunun tersini savunan ve tedavinin zamanlamasına göre görünümün değişebileceği üzerinde duran çalışmalar vardır (10,11). Affinito ve arkadaşları, siklik HRT alan olgularda endometrial anormalliklerin en iyi dökülme kanamasından sonra gözlenebileceği üzerinde durmaktadır (10). Bunun tersine Van den Bosch ve ark. sadece östrojen verilen dönemde, fokal endometrial patolojilerin daha iyi gözlenebileceğini belirtmektedir (11).

Ölçüm zamanlamasına dikkat edilmesine rağmen, siklik HRT alan olgularda devamlı HRT kullanan olgulara göre transvaginal endometrial kalınlıkta bazale oranla daha fazla bir artış olduğu ve bu sonucunda istatistiki olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Bu sonuç, HRT tipi ve transvajinal endometrial kalınlığın araştırıldığı diğer çalışma sonuçları ile benzer olduğu gözlemlendi (9,10). Siklik HRT'in uzun dönem etkileri zamana bağlı olarak, endometrial hiperplazi ve hatta kanser riskinin arttığı yönündedir (12,13). Devamlı kombine HRT tedavisinde ise, zaman içerisinde endometrium atrofik hale geçmekte ve bu tedavi

tipinde endometrial kanser riski uzak görülmektedir (4,12). Bu etkilerden dolayı, endometrial kalınlık siklik HRT tipinde daha fazla artış gözlenmiş olabilir. Ama devamlı kombine HRT' deki bazale göre olan artış açıklamaz. Christodoulacos ve ark' ın yaptığı bir çalışmada, devamlı kombine HRT' de endometriumun ilk altı ay içerisinde kalınlaşma gösterdiği ve daha sonra bu kalınlaşmanın stabil kaldığı ve uzun zaman izlenimde ise azaldığı üzerinde durulmuştur (14). Biz bu çalışmada, 12. aydan sonra ölçüm yapmadık, belki ölçüm yapılsa idi azalma gözleyebilirdik. Transvaginal ultrasonografinin bu tedavi tipinin izleniminde yararlı olabileceği ve 4 mm eşik değerinin bu tedavi tipinde de endometrial güvenilirlik için yeterli olacağı belirtilmektedir (15).

Tibolon östrojenik, progesteronik, hafif androjenik etkileri olan bir preparat olup endometriumda delta-4 metabolitine dönüşmekte bunun ise östrojenik etkisi bulunmamaktadır. Bundan dolayı endometrium üzerine stimulan etkisi olmadığı belirtilmektedir (4). Bu çalışmada, bir yıl sonunda tibolonun transvaginal endometrial kalınlık üzerine etkisi devamlı kombine HRT'ye benzer olduğu gözlemlendi. Bu sonuç, literatür ile uyumlu idi (9,16).

Literatürde HRT kullanan olguların % 50'sinde endometrial kalınlığın 4 mm ve üzerinde olduğu, ama ancak bu olguların %4'ünde endometrial patolojinin olduğu belirtilmiş ve transvaginal ultrasonografinin yanlış pozitiflik oranını yükselttiği üzerinde durulmuştur. HRT endometrial epitelde proliferasyon ve stromada kalınlaşma yapabilir. Klinik olarak önemli olmasa da, bu transvaginal ultrasonografide endometrial kalınlaşma olarak karşımıza çıkabilir (4). Unutulmaması gereken noktalardan biri bizim çalışmada da gözlediğimiz gibi, HRT tipi endometrial kalınlığı farklı oranlarda etkileyebilmekte bu etki, tibolon ile kHRT içeren preparatlarda benzer oranlarda olurken sHRT de diğerlerine göre daha fazla olmaktadır. Belki de HRT tipine göre kalınlaşma oranının değişmesi, transvaginal ultrasonografinin güvenilirlik oranı HRT tipine göre değişebileceğidir.

KAYNAKLAR

1. Langer, R.D., Pierce, J.J., O'Hanlan, K.O., Johnson, S.R., Espeland, M.A., Trabal, J.F., Barnabei, V.M., et al.: Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *N Eng J Med* 1997;337:1792-8.
2. Van Den Bosch, T., Vandendael, A., Van Schoubroeck, D., Wranz, P.A.B., Lombard, C.J.: Combining vaginal ultrasonograph and Office endometrial sampling in diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995;85:349-52.

3. Kayıkçıoğlu, F., Koçak, M., Pata, O., Kaplan, M., Haberal, A.: Postmenopozal kadınlarda endometrial patolojilerin saptanmasında transvaginal endometrial kalınlığının eşik değeri. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik*, 1999; 9: 266-271.
4. Van Gorp, T., Neven, P.: Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas* 2002;42:93-104.
5. Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G.: Postmenopausal hormone therapy. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Illustration and page design by Lisa Million-6th ed. Pp725.*
6. Gull, B., Karlson, B., Milsom, I., Granberg, S.: Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancers. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:401-8.
7. Affinito, P., Palomba, S., Pellicano, M., Sorrentino, C., Di Carlo, C., Morgera, R., Arienzo, M.P., Nappi, C.: Ultrasonographic measurement of endometrial thickness during hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:343-346.
8. Gull, B., Karlsson, B., Milson, I., Wikland, M., Granberg, S.: Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:322-7.
9. Van den Bosch, T., Van Schoubroeck, D., Ameye, L., Brabanter, J.D., Huffel, S.V., Timmerman, D.: The influence of hormonal replacement therapy on the ultrasound features of the endometrium: a prospective study. *European Journal of Cancer* 2002;38:S78-79.
10. Affinito, P., Palomba, S., Sammartino, A., Bonifacio, M., Nappi, C.: Ultrasonographic endometrial monitoring during continuous sequential hormonal replacement therapy regimen in postmenopausal women. *Maturitas* 2001;39:239-44.
11. Van den Bosch, T., Van Schoubroeck, D., Ameye, L., Brabanter, J.D., Huffel, S.V., Timmerman, D.: Ultrasound assesment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1249-53.
12. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of HRT on endometrial histology in postmenopausal women. *The PEPI trial. J Am Med Assoc* 1996;275:370-5.
13. Sturdee, D.W., Barlow, D.H., Ulrich, L.G. et al.: Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen replacement therapy? *Lancet* 1994;344:979-82.
14. Christodoulacos, G., Panoulis, C., Botsis, D., Rizos, D., Kassanos, D., Creatsas, G.: Transvaginal sonographic monitoring of the uterine effects of raloxifene and a continuous combined replacement therapy in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 42:77-84.
15. Udoff, L., Langenberg, P., Adashi, H.Y.: Combined continuous hormone replacement therapy: a critical review. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 306-16.
16. Morris, E.P., Wilson, P.O., Robinson, J., Rymer, J.M.: Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1999;109:954-9.