

T.C.
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU
SAĞLIK İŞLERİ MÜDÜRLÜĞÜ
OKMEYDANI EĞİTİM HASTANESİ
I.KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ
Op. Dr. Yücel Şengün

ASEMPTOMATİK POSTMENOPUZAL HASTALARDA
RALOKSİFEN TEDAVİSİNİN UTERUSA ETKİLERİNİN TRANSVAJİNAL
DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

2014 BD 20088

1175860

UZMANLIK TEZİ

Dr. Asena AYAR

İSTANBUL - 2004

D.N. 797388

Refik Saydam Koleksiyonu
DVN 2014/5 - 8850



ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları olan:

Kliniğimiz 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Op. Dr. Yücel Şengün'e ve kliniğimiz şef yardımcısı Op. Dr. Yaşar Atik'e, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Op. Dr. Ekrem Özakin'a, hastanemiz başhekimi Uzm. Dr. Taner Yıldırım'a, eski başhekimlerimiz Prof. Dr. Servet Karahan'a ve Uzm. Dr. Elvin Dinç'e,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Doç. Dr. Aysel Altan'a, 5. Genel Cerrahi Klinik Şefi Op. Dr. Yavuz Eryavuz'a, 2. Üroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Tahir Karadeniz'e ve Patoloji Klinik Şefi Uzm. Dr. Deniz Özcan'a,

Kliniğimiz uzmanları Op. Dr. Nur Çetinkaya'ya, Op. Dr. Ahmet Kılıçkaya'ya, Op. Dr. Emine Paşmakoglu'na, Op. Dr. Veli Mihmanlı'ya, Op. Dr. Turhan Özkan'a, Op. Dr. Kağan Kocatepe'ye, Op. Dr. Simten Can Genç'e, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği uzmanlarına ve tüm asistan arkadaşlarıma,

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi 1. ve 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinikleri hemşire, ebe, personel ve tüm ameliyathane çalışanlarına,

Sevgilerini ve desteklerini attığım her adımda yanımda hissettiğim, tüm hayatım boyunca bana moral ve güç kaynağı olan aileme

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Asena Ayar

- İÇİNDEKİLER -

	Sayfa
Giriş.....	1-2
Genel Bilgiler.....	3-35
Materyal-Metod.....	36-39
Bulgular.....	40-45
Tartışma.....	46-49
Sonuç.....	50
Kaynaklar.....	51-62

GİRİŞ

Yaşam standartlarının giderek yükselmesiyle son yirmi-otuz yılda ortalama yaşam sürecinde belirgin bir artış olmuştur. Oysa ortalama 52 yaş olarak kabul edilen menopoz yaşında anlamlı bir değişiklik olmamıştır (1). Bu menopozla birlikte yaşanan yılların gittikçe arttığını göstermektedir.

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993 verilerine göre Türkiye’de doğuştan yaşam umudu erkekler için 62.7, kadınlar için ise ortalama 67.3 yıldır. Bu verilere göre 40’lı yıllarında menopoza girecek olan Türk kadınının yaklaşık olarak hayatının 1/3’ lük bölümü menopozal dönemde geçecektir.

Menopozdaki yıllarını doktor kontrolü dışında geçiren bir kadını bekleyen vazomotor, genitoüriner, kardiovasküler sistem değişiklikleri ve osteoporoz sorunu, üzerinde ciddi bir şekilde durulması gereken konulardır. Çalışmalar, hormon replasman tedavisinin (HRT) vazomotor ve genitoüriner semptomlara iyi geldiğini, kolorektal kansere karşı koruduğunu, kemik dansitesini arttırdığını ve fraktür insidansını azalttığını göstermektedir (2,3,4). Ancak östrojen replasmanının birçok kadın için yan etkileri mevcuttur. Bu da planlanan tedaviye kompliansın azalmasına sebep olur. Meme semptomları ve kanser korkusu ile birlikte vajinal kanama tedaviye karşı azalmış kompliansın en önemli sebepleridir.

Bu problemleri aşmak ve hasta uyumunu arttırmak amacıyla geliştirilen diğer tedavi alternatifleri yanında Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri’nden (SERMs) benzotiyofen türevi olan Raloksifen HCl, kemik mineral yoğunluğunu artırıp lipid profilini düzelterek östrojen agonisti gibi davranırken, meme ve endometriyum üzerinde östrojenin istenmeyen etkilerini göstermeyerek postmenopozal osteoporozun önlenme ve tedavisinde ümit veren yeni bir seçenek sunmaktadır.

Çok sayıda çalışma ile raloksifenin uterus üzerindeki etkileri değerlendirilmiş,



endometriyumun ve uterus volümünün raloksifen tedavisinden etkilenmediği sonucuna varılmıştır (5,6,7). Bu değerlendirmeler genellikle endometriyal kalınlık ve uterus volümü ölçümleri ile yapılmıştır. Ancak raloksifenin uterin arterlerdeki hemodinamik parametrelere etkilerini anlamak için daha çok sayıda araştırma gerekmektedir. Transvajinal renkli Doppler ultrasonografi uterusun hemodinamik özelliklerini değerlendirmekte oldukça büyük kolaylık sağlamaktadır. Bu çalışmada, 53 asemptomatik, postmenopozal kadın, endometriyal biyopsi, TVUSG ve uterin arter renkli Doppler ultrasonografi metodları ile değerlendirilerek raloksifenin uterusu kısa dönem etkileri araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Menopoz

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği ve yaygın olarak kabul gören tanımına göre 'ovaryum aktivitesinin yitirilmesine bağlı olarak menstruasyonun kalıcı olarak sonlanması'dır. Menopoz sözcüğü Yunanca men (ay) ve pausis (sonlanma) sözcüklerinden köken almaktadır. Menopoz belirli bir anda gerçekleşmekle birlikte bu olaya kadar oluşan çeşitli değişiklikler yıllarca öncesinden başlamaktadır. Menopoz, aslında retrospektif olarak tanımlanan bir kavramı vurgular. En az bir yıl adet görmemiş kadında menopoz kesinleşmiştir ve postmenopozal döneme girilmiştir(1,8).

Dünya genelinde menopoz için kesin bir yaş belirlemek olası değildir. Ancak çeşitli cross-sectional çalışmalarda 45-54 yaş arası olarak belirtilmiştir. Fakat bu rakamlar farklı ülkelerde küçük değişiklikler göstermektedir. Nitekim Türkiye Menopoz Derneği tarafından, 2002 yılında, ülkemiz genelindeki merkezlerden elde edilen verilere bakıldığında Türkiye'deki menopoz yaşının 46.7 yıl olduğu anlaşılmaktadır. Devlet İstatistik Enstitüsü'nün 6. Beş Yıllık Kalkınma Planı nüfus öngörülerine göre, 2000 yılında toplam kadın nüfusumuz 34.576.300 ve 45 yaş üzeri kadın nüfusumuz 6.851.100'dür. Ortalama yaşam süresi kadınlar için 72.3 yıldır. Bu verilere göre kadın nüfusumuzun yaklaşık 1/5'i menopoz sonrası dönemdedir ve yaşamlarını yaklaşık 25 yılını postmenopozal dönemde geçireceklerdir(8).

Menopoz tanımı yaygın olarak kabul görmeye birlikte menopoz öncesi ve sonrası dönemlerin tanımlanmasındaki kargaşa sürmektedir. Bu sebeple, menopozla ilgilenen klinisyenler ve araştırmacılar universal olarak kabul gören bir menopoz

terminolojisi üretmek ve reproduktif yaşlanma sürecinin son 10-15 yılını evrelere ayırmak ihtiyacını ortaya koymuşlardır. 2001 yılında, **STRAW** (Stages of Reproductive Aging Workshop) bir isimlendirme ve evrelendirme sistemi hazırlayıp sunmuştur (9) (Tablo1).

Kadınlarda Normal Reproduktif Yaşlanma Sürecinin Evreleri

EVRE	- 5	-4	-3	-2	-1	+1	+2
TERMİNOLOJİ	REPRODÜKTİF OLDUĞU DÖNEM			MENOPOZAL GEÇİŞ DÖNEMİ		POSTMENOPOZ	
	<i>Erken</i>	<i>Pik</i>	<i>Geç</i>	<i>Erken</i>	<i>Geç</i>	<i>Erken</i>	<i>Geç</i>
				PERİMENOPOZ			
EVRENİN SÜRESİ	değişken			değişken		1 YIL (a)	4 YIL (b) Ölüme kadar geçen süre
MENSTRÜEL SIKLUS	değişikenden düzenliye	düzenli		Değişken siklus uzunluğu	En az 2 siklus atlar ve 60≤gün amenore hali	Menstrüel sikluslar kesilmiştir	
ENDOKRİN	Normal FSH		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH	

Tablo 1: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), *Menopause* 2001

Menopoz öncesi normal ovulatar siklulardan menstruasyonun sonlanmasına kadar geçen süre adet düzensizlikleri ile karakterizedir ve perimenopozal geçiş yılları olarak isimlendirilir. WHO'nun tanımına göre **perimenopoz** 'menopoz öncesinde,

yaklaşan menopoza ilişkin klinik, biyolojik ve endokrinolojik herhangi bir belirtinin başlamasından itibaren son menstrüel periyodu izleyen bir yıllık süreyi içerisine alan dönemdir'. STRAW 'a göre perimenopoz , evre -2 ile başlamakta ve son menstrüel periyodu takip eden 12 ay boyunca sürmektedir. **Klimakteriyum** sözcüğü Yunanca 'merdiven' anlamına gelen kelimedenden türemiştir ve reproduktif dönemden postmenopozal döneme kadar geçen süreyi belirler. Klimakteriyum kavramı içerisine perimenopozal geçiş yılları, menopoz ve postmenopozal yıllar girmektedir. WHO perimenopoz ve klimakteriyumu hemen hemen aynı anlamda kullanmaktadır(1,3).

Menopoz yaşını etkileyen faktörler:

- Sigara içmek (10,11)
- Ailesel faktörler (12,13,14)
- Multiparite (12,15,16,17)
- Yetersiz beslenme (12,18)
- BMİ (17)
- Yüksek rakımlı bölgelerde yaşamak (19)
- Alkol tüketimi (13)
- Endometriyal ablasyon yada abdominal histerektomi (20,21)

Çok sayıda çalışma, sigara içiminin daha erken (ortalama 1.5 yıl) menopoz sonucunu doğurduğunu desteklemektedir. İçilen sigara miktarı ve içicilik süresi de sonuçları etkilemektedir. Genel bir klinik kaniya göre anneler ve kızları aynı yaşlarda menopoza ulaşır. Bu konuda yapılmış iki çalışmada da bu fikri destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca beslenme bozukluğu olan yada vejeteryan kadınların da menopozu erken tecrübe ettiklerini gösteren çalışmalar vardır. Boy, menarş yaşı ve ırk menopoz yaşı ile ilişkilendirilememiş olmakla beraber, iki çalışmada artan parite

sayısının menopoz yaşını geciktirdiği gösterilmiştir. Zayıf yapılı kadınlar da biraz daha erken menopoz ortaya çıkmaktadır. Endometriyal ablasyon ve histerektomi ise muhtemelen ovarian dolaşımı bozarak, prematür over yetmezliğine sebep olup, sonuçta menopoz yaşının erkene kaymasına neden olmaktadır. Alkol tüketiminin ise menopoz yaşını geciktirdiği, yüksek rakımlı bölgelerde yaşamanın ise erkene aldığını gösteren çalışmalar vardır. Bir Fransız çalışmasında ağır fiziksel aktivitenin menopoz yaşına bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Endokrinolojik Değişiklikler (9,22)

İlk endokrinolojik değişiklikler, östradiol, progesteron ve inhibin düzeylerinde azalma ve FSH salınımındaki artıştır. Bu esnada LH üretimi reproduktif dönemdeki ile aynıdır. FSH yükselmesi, rezistansın henüz daha başlangıçta olduğu overlerde multifoliküler gelişim meydana getirir. Bu olayın sonucunda östradiol salınımı artar ve foliküler faz kısalır. Bu durum siklus süresinde klinik açıdan tespit edilemeyen belli belirsiz bir kısalmaya neden olur.

Overlerdeki direnç ilerleyici olduğu için daha sonraki dönemlerde foliküler gelişim, FSH yükselmesine rağmen yavaşlar ve foliküler faz uzamaya başlar. Bu ise siklus süresini uzatır ve başlangıçta belirgin olmayan bu uzama süre uzadıkça klinik açıdan belirginleşmeye başlar. Bu dönemlerde FSH'daki yükselme ve inhibin düzeylerindeki azalma belirginleşmiştir. Ancak yine de serum östradiol seviyelerinde azalma görülmeyebilir. Çünkü perimenopozal dönemde, folikül sayılarının değişken olmasına paralel, serum östradiol düzeyleri de değişkenlik gösterir. Bu nedenle hormonal tanı amacı ile serum östradiol seviyesine bakmak yanıltıcı ve klinik ile uyumlu olmayan sonuçlar verebilir.

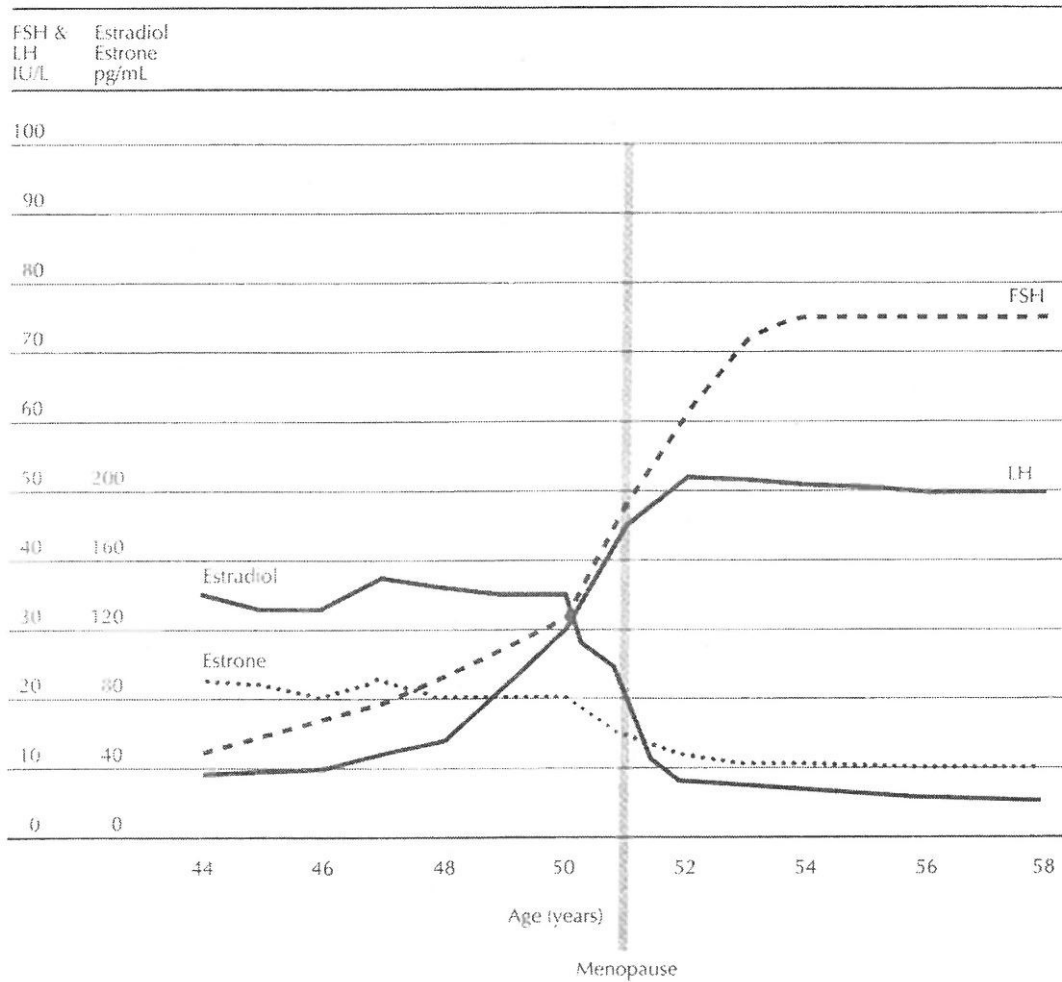
Daha ileri dönemlerde overdeki direncin ilerlemesi ile folikülogenez tamamen yavaşlar ve östradiol sentezi, ovulasyonu sağlayacak LH çıkışına imkan vermeyecek seviyelere iner. Böylece anovulatuvar sikluslar ortaya çıkar. Bu dönemde FSH'ın yanısıra LH seviyelerinde de artış başlar ve bu artış 40 IU/L 'ye ulaştığında ise folikül gelişiminin tamamen durduğu gözlenir. İşte menopoza dediğimiz son adet kanaması bu dönemde görülür. Serum FSH ve LH değerleri menopozdan 1-3 yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaşır (Tablo 2) ve daha sonra yavaş yavaş azalarak seniliumda en alt düzeylere inerler. Cerrahi menopozda ise serum FSH ve LH değerleri postmenopozal düzeylere yaklaşık 1 ay sonra ulaşır.

Reproduktif dönemde siklus gününe göre 40-450 pg/ml arasında değişen serum östradiol düzeyleri, postmenopozal dönemde 10-20 pg/ml'ye düşer (Tablo 3). Ortalama 24 saatlik salınım miktarları ise 350 mikrogramdan 45 mikrograma iner ve bunun büyük bir kısmı östronun ekstraplandüler periferik konversiyonundan üretilir. Östron büyük oranda androstenedionun periferik aromatisasyonu ile sentezlenir ve postmenopozal östron/östradiol oranı östron lehine artış gösterir. Yani postmenopozal bir kadında baskın östrojen, östron formundadır. Bu üretimde periferik doku rol oynadığı için bu dokunun fazla olduğu obez kadınlarda östron konsantrasyonu daha fazladır. İlerleyen yaşla birlikte androjen üretimi azalır. Postmenopozal dönemde periferik androjenin en önemli kaynağı olan androstenedion seviyeleri 1/3 oranında düşer. Postmenopozal dönemde androstenedionun temel kaynağı adrenallerdir. Ancak postmenopozal dönemde gonadotrop hormonlardaki yükselmeye bağlı olarak over stromasından testosteron üretiminde artış olur. Bir kaç yıl devam eden bu yükselme sonrası tekrar azalır. Böylece puberte ile ortaya çıkan seksüel kılınma, libido, kemik yoğunluğu, adale kütlesi ve immün gelişim gibi androjen ile ilgili özelliklerin tümü menopozdan sonra gerileme göstermektedir.

Reproduktif dönemde kadınlarda adrenal gland, büyük oranda dehidroepiandrosteron (DHEA) , dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), testosteron ve östrojen üretir. Aynı zamanda kortizol ve aldosteron üretiminden de sorumludur. Yaş ilerledikçe DHEAS ve DHEA düzeylerinin azalmasına rağmen, adrenal östrojen, androtenedion ve testosteron salınım düzeyleri genelde sabit kalır. Benzer şekilde kortizol ve aldosteron düzeyleri menopozdan sonra değişmez.

Perimenopozal Geçiş Yılları ve Dolaşımdaki Ortalama Hormon Düzeyleri

Tablo 2



	Premenopoz	Postmenopoz
Östradiol	40-400pg/ml	10-20 pg/ml
Östron	30-200 pg/ml	30-70 pg/ml
Testosteron	20-80 ng/dL	15-70 ng/dL
Androstenedion	60-300 ng/dL	30-150 ng/dL

Tablo 3

Speroff L, Glass RH, Kase NG: Menopause and the Perimenopausal Transition. in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (eds) L Speroff, RH Glass, NG Kase. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore USA. 6th ed,1999.

Menopozda Görülen Klinik Değişimler

Yaşlanmanın haricinde östrojen eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan ve özellikle östrojen reseptörlerinden zengin dokularda daha belirgin görülen fonksiyonel, metabolik ve organik değişimler menopoza ait bulguları meydana getirir.

İki çeşit östrojen reseptörü tanımlanmıştır: ER- α ve ER- β (23,24). Bu iki reseptörün DNA bağlayıcı kolları %97 homoloji göstermekle beraber ligand bağlayıcı kolları farklıdır ve ancak %59 benzerlik göstermektedir (24). Çeşitli östrojenler, vücutta farklı doku dağılımı gösteren ER- α ve ER- β reseptörlerine farklı affinite göstermektedirler. Örneğin, yeni bilgiler, beyinde ER- β ekspresyonunun ER- α ekspresyonundan fazla olduğunu göstermektedir. Serebellumda ise sadece ER- β mevcuttur. Östrojen reseptörleri tüm vücutta yaygın olarak bulunduğu için, menopozdaki östrojen seviyelerinde gözlenen düşüş birçok organ sistemini şiddetle etkilemektedir.

Beyin ve Merkezi Sinir Sistemi

Postmenopozal dönemde santral sinir sisteminde oluşan değişiklikler başlıca aşağıdaki şekillerde karşımıza çıkar:

- Vazomotor semptomlar (Sıcak basmaları)
- Uyku bozuklukları
- Depresyon ve moral değişiklikleri
- Hafıza bozukluğu ve Alzheimer hastalığı

Vazomotor semptomlar

Postmenopozal kadınların %85'i sıcak basmalarından yakınmaktadır (25). Feldman ve arkadaşları %64 kadar kadında sıcak basmalarının 1 ila 5 yıl sürdüğünü, %26 oranında 6 ila 10 yıl sürdüğünü ve %10 kadarının ise 10 yıldan fazla sürdüğünü rapor etmişlerdir (26). Atak sayısı çeşitli gruplarda yılda 5-10'dan günde 50'ye kadar değişkenlik göstermektedir.

Uyku bozuklukları

Hipoöstrojenizme bağlı olarak REM uykusunun azaldığı ortaya konmuştur. Östrojen içeren HRT'nin uykuya dalış süresini azaltıp REM uykusu süresini arttırarak uyku kalitesini iyileştirdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (27,28,29).

Depresyon ve moral değişiklikleri

Serotonin metabolizmasında rol oynayan triptofan depresyon açısından önem taşımaktadır (30). Postmenopozal kadınlarda serbest triptofan miktarında azalma olmaktadır. Sonuçta beyin dokusunda serotonin azalmakta, azalan serotonin depresyona neden olmaktadır.

Hafıza bozukluğu ve Alzheimer hastalığı

Kadınlar erkeklerden 3 kat fazla Alzheimer hastalığına yakalanırlar. Araştırmalar 85 yaş üstü kadın popülasyonunda Alzheimer hastalığının % 50 oranında görüldüğünü bildirmektedir. Östrojen tedavisi bu hastalarda kognitif fonksiyonlar üzerine iyileştirici etki göstermekte ve takrin tedavisine cevabı arttırmaktadır (31,32). Ayrıca çok sayıda çalışmada östrojen alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında östrojen alan grubun bellek skorları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (33,34).

Ürogenital Sistem

Menopoz sonrası ürogenital sistemde görülen değişiklikler, mukoza ve bağ dokusunun atrofisi sonucu meydana gelir. Vajen epiteli inceler, rugaları düzleşir. Sitolojide süperfisyel hücreler kaybolur, bazal ve parabazal hücreler görülür. pH alkali olur, laktobasiller kaybolur. Tüm bunların sonucunda enfeksiyöz vajinitler ortaya çıkar. Uterus, tubalar ve endometriyum atrofiye uğrar. Pelvis tabanı tonus ve esnekliğini kaybeder. Pelvik organ prolapsusları sık görülür. Üretra ve mesane mukozaları, vajen mukozasına benzer şekilde atrofiye uğrar, vasküler yapısı ve bağ dokusu zayıflar. Üretral sendrom, gerçek stres inkontinans, urge inkontinans ve ilerleyen yaşlarda atrofik daralmalara bağlı idrar yapma güçlükleri ortaya çıkar.

Kardiyovasküler Sistem

Kadınlarda her ne kadar koroner kalp hastalıkları (KKH) insidensi rölatif olarak düşük olsa da yaşla birlikte artış gösterir. Örneğin 55-59 yaş grubu kadınlarda KKH insidensi, 30-34 yaş grubuna oranla 50 kat fazladır. İlerleyen yaş kardiyovasküler hastalık riski oluşumunda önemli olmakla birlikte, en önemli faktör östrojen eksikliğine bağlı östrojenin kardiyovasküler koruyuculuğunun kaybıdır.



Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkileri şunlardır:

1. Total kolesterol ve LDL'yi azaltırken HDL'yi artırır
2. Karaciğerde hepatik lipaz aktivitesini azaltır, lipoprotein lipaz aktivitesini kısmen artırır, lipoprotein reseptörlerini artırır.
3. Lipoprotein oksidasyonunu inhibe eder.
4. Kalp üzerine direkt pozitif inotropik etkilidir.
5. Periferik glikoz metabolizmasını düzeltir ve sonuçta dolaşımdaki insülin düzeylerini azaltır.
6. Nitrik oksit sentezini artırır, endotelin-1 sentezini baskılar.
7. Monositlerin endotel yüzeyine yapışmasına neden olan adezyon moleküllerinin üretimini azaltır.
8. Prostatiklin sentezini artırır, tromboksan sentezini yavaşlatır.

Bu etkiler, postmenopozal östrojen yetersizliği nedeni ile ters yönde bozularak lipid metabolizmasındaki değişimlerin katkısı ile birlikte kardiyovasküler sistemde değişikliklere ve buna bağlı risk artışlarına sebep olur.

Kemik Dokuya Ait Değişiklikler

Postmenopozal dönemdeki (tip 1) osteoporozu şöyle açıklayabiliriz:

- Serum $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3 düzeyi azalır
- Kalsiyumun barsaklardan emilimi azalır
- İnterlökin-1 düzeyi artar
- İdrarda kalsiyum atılımı artar
- Sekonder hiperparatiroidizm gelişir.

Östrojenlerin kemik metabolizması üzerine etkileri indirektir. Mekanizması kesin bilinmemekle birlikte östrojenler kalsiyum dengesini ayarlayan PTH, kalsitriol ve

kalsitonin gibi hormonlar yoluyla etkili olmaktadır. Östrojen eksikliği sitokinlerin aktivasyonuna neden olarak osteoklast sayı ve aktivitesini artırır.

Kadının yaşamı boyunca görülen toplam kemik kaybının %75'i menopoz sonrası dönemde meydana gelir ve postmenopozal 15-20 yıl içerisinde total vücut kemik kütlesi yaklaşık %30 oranında azalır. Azalma hızı erken dönemde yılda %5'lere ulaşır. Bu kaybın yaklaşık %52-66 kadarı östrojen eksikliğine, geri kalanı ise yaşlanmaya bağlıdır. Östrojen eksikliğinden en fazla etkilenen kemik türü trabeküler kemik olduğundan ilk kayıp ve spontan çökme kırıkları büyük oranda trabeküler yapı içeren vertebralarda ortaya çıkar. Yapılan araştırmalar, 65 yaşına gelmiş kadınların yaklaşık %50 kadarında en az bir vertebrada çökme kırığı bulunduğu saptamıştır.

POSTMENOPOZAL HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNDE

YENİ SEÇENEKLER

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERMs)

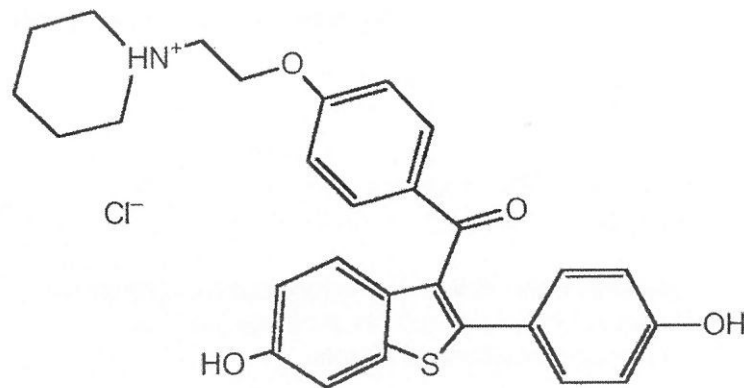
SERM grubu ilaçlar, son yıllarda postmenopozal hormon replasman tedavisinde, östrojen reseptörlerinin özelliklerinden faydalanarak, hedef dokuda spesifik ve seçici etki sağlamalarıyla gündeme gelen maddelerdir. Meme dokusunda antiöstrojenik etki göstererek HRT'nin en çok korkulan ve tartışılan yan etkilerinden biri olan meme kanseri riskini azaltmasıyla, günümüz hormon replasman tedavisi yöntemlerine alternatif olmuştur. Yaklaşık 20 yıldan fazla süredir kullanımda olan tamoksifen bu sınıftaki ilk ilaçlardan biridir ancak endometriyumdaki proliferatif etkileri yüzünden kullanımı sınırlı kalmıştır. Son zamanlarda, bu gruptan raloksifen isimli ilaç hormon replasman tedavisinde kullanıma girmiştir. Tamoksifenden en önemli farkı endometriyumda proliferatif etki göstermemesidir. Buna karşılık buna karşılık kemik doku ve lipid profili üzerine olumlu etkileri vardır.

SERM Grubu ilaçlar (35):

Trifeniletillen türevleri	Tamoksifen
	Toremifen
	Droloksifen
	TAT-59
	İdoksifen
Benzotiofen türevleri	Raloksifen
Saf steroidal antiöstrojenler	ICI 164,384
	ICI 182,780
	EM-800

RALOKSİFEN

Raloksifen, selektif östrojen reseptör modülatörleri ailesinin benzotiofen grubuna dahil olan bir tamoksifen analogudur. Bileşimin kimyasal adı metanon, [6-hidroksi-2-(4-hidroksifenil) benzo(b)ien-3-il]-[4-[2-(1-piperidinil)etoksi]fenil]-,hidroklorid' dir. Raloksifenin kimyasal yapısı (35):



Şekil 1

Raloksifen de tamoksifen gibi belirgin doku-spesifik etki özelliği taşımaktadır. Lipid metabolizması ve iskelet sistemi üzerinde östrojen benzeri etki, meme ve endometriyum üzerinde ise östrojen karşıtı etkiler sergilemektedir. Temelde raloksifenin biyolojik etkisi spesifik östrojen reseptörlerine bağlanması aracılığıyla gerçekleşmektedir. Raloksifen östrojen reseptörlerine 1.5-2.9 kat fazla yüksek affinite ile bağlanmaktadır(36). Östrojenin hücrel hedefi olan östrojen reseptörleri östrojen yanıtı dokuların hücre çekirdeklerinde yerleşiktir. Östrojen bu reseptöre bağlandığında ortaya çıkan kompleks dimerize olur ve yanıt elemanları denilen, spesifik DNA sekanslarına bağlanan bir biçim alır. Dokuya, yanıt elemanına ve östrojenin reseptör ile spesifik etkileşimine bağlı olarak, bu bağlanma gen ekspresyonunun aktivasyonu veya inhibisyonu ile sonuçlanır.

Östrojenin kemik koruyucu etkilerinin arkasındaki mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte hem östrojenin hem de raloksifenin TGF- β 3 'ün üretimini uyardığı bulunmuştur. Bu da sonuç olarak osteoklast benzeri hücrelerin ayrımlaşmasını ve rezorpsiyon aktivitesini engellemektedir (37). Raloksifen, östrojen gibi, kemik yıkımını büyük oranda uyaran bir sitokin olan interleukin-6'nın ekspresyonunu azaltır.

Uterus ve memede, raloksifen östrojen reseptörüne bağlanmakta östrojen ile yarışarak tam bir östrojen antagonisti gibi davranmaktadır. Raloksifenin östrojen reseptörüne bağlanmasının ardından oluşan kompleks bu dokularda transkripsiyon aktivitesini indüklemeyebilir. Böylece, raloksifen, östrojen reseptörü için yarışma yoluyla, uterustaki progesteron reseptörü gibi klasik östrojen-yanıt-elemanı (ERE) içeren genlerin uyarılmasını etkili bir biçimde engeller.

Raloksifenin Farmakokinetik Özellikleri

Emilim Oral yol ile verilen raloksifenin yaklaşık %60 kadarı emilmekte ancak büyük oranda presistemik glukuronidasyona uğradığı için biyoyararlanımı %2 oranında kalmaktadır (38). Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi, emilim hızı ve raloksifen ve metabolitlerinin enterohepatik sirkülasyonuna bağlıdır. Yüksek yağlı diyet ile birlikte alındığında emilimi, klinik açıdan önem taşımayacak düzeyde bir artış göstermektedir (39).

Dağılım 30-150 mg tek, oral raloksifen dozunu takiben dağılım volümü (V) 2348L/kg olmakta ve doza bağlı değişiklik sergilememektedir. Radyoaktif işaretli raloksifenle yapılan çalışmalar karaciğer, akciğerler, serum ve böbreklere geniş oranda dağılım olduğunu göstermektedir. İlacın aktif metabolitlerine çevrilmesi uterus, dalak, akciğerler, karaciğer, kemik doku ve böbrekler dahil olmak üzere çok sayıda dokuda gerçekleşmektedir. Raloksifen ve konjugatları albumin ve α_1 -asit glikoproteine %95 oranında bağlanmakla birlikte sex-steroid bağlayıcı globuline bağlanmamaktadır (40).

Sağlıklı Postmenopozal Kadınlarda Raloksifenin Farmakokinetik Parametrelerinin

Özeti

Parametre	Tek Doz		Çoklu Doz	
	Ortalama	CV (%)	Ortalama	CV (%)
C_{maks} * (ng/mL)/(mg/kg)	0.50	52	1.36	37
$t_{1/2}$ (saat)	27.7	10.7'den 273'e*	32.5	15.9'den 86.6'ya†
$AUC_{0-\infty}$ * (ng •st/mL)/(mg/kg)	27.2	44	24.2	36
CL/F (L/kg •st)	44.1	46	47.4	41
V/F (L/kg)	2348	52	2853	56

C_{maks} =maksimum plazma konsantrasyonu; $t_{1/2}$ =ilac yarı-ömürü; AUC =zaman-konsantrasyon eğrisi altındaki alan;
CL =oral klerans; V = görünen dağılım hacmi; CV =varyasyon sabiti.
*Veriler doz için miligram ve beden ağırlığı için kilogram olarak normalize edilmiştir.
†Gözlenen yarı-ömür aralığı.

Tablo 4 DATA on file, Lilly Research Laboratories

Metabolizma ve Atılım Raloksifen büyük oranda bir ilk-geçiş metabolizasyonuna tabi tutulmakta ve çok sayıda glukuronid metabolitler ortaya çıkmaktadır (40). Bu metabolitlerin sitokin oluşturma veya osteoklastik aktivite üzerine etkilerinin minimal olduğu bilinmektedir. Kemiklerde ve uterusu bu metabolitler oldukça düşük oranda saptanmaktadır. İlaç ile metabolitleri arasındaki dönüşüm ve enterohepatik sirkülasyon nedeniyle raloksifenin plazma yarı ömrü 11-27 saat arasında değişmektedir. Dozun 30 mg'dan 150 mg'a çıkarılması plazma yarı ömrünü belirgin oranda etkilememektedir. Uzun süreli kullanımda ilacın klirens hızı 40-60L/kg/st olarak hesaplanmıştır (41).

Raloksifen ve metabolitleri esas olarak feçes ile atılmaktadır (40). %6 kadarı ise glukuronid bileşikler olarak idrarla atılmaktadır. Raloksifenin %0.2'den azı ise idrarla değişmeden atılır.

Özel Popülasyonlardaki Farmakokinetikler

Sağlıklı postmenopozal kadınlarda yaşın raloksifenin farmakokinetik parametrelerini etkilemediği tespit edilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizlerinde farklı etnik kökenden gelen kişiler arasında raloksifen plazma konsantrasyonları açısından değişiklik saptanmamıştır. Bununla birlikte raloksifenle tedavi edilen arasındaki etnik farklılıklar sınırlı olduğundan ırkın raloksifenin farmakokinetiği üzerine etkileri bu çalışmalarla yeterince değerlendirilememiştir.

Raloksifen total serum bilirubin düzeyleri 0.6 ile 2mg/dl aralığındaki sirozlu Child-Pugh A sınıfı hastalarda tek dozda çalışılmış, bu hastalarda plazma raloksifen konsantrasyonları kontrollere göre yaklaşık 2.5 kat fazla bulunmuştur. Güvenilirlik ve etkinlik hepatik yetmezliği olan hastalarda daha ileri değerlendirilmemiştir.

İdrarla atılım minör bir yoldur, bu nedenle renal yetmezliği olan hastalarda doğrudan bir çalışma yürütülmemiştir. Bununla birlikte sağlıklı postmenopozal kadınlarda yapılan osteoporoz önleme araştırmalarındaki popülasyon çalışmalarında

Advers Etkiler

Klinik deneyimlerde dikkati çeken iki önemli yan etki ateş basmaları ve bacak adalelerinde kramplardır. Ateş basması sıklıkla tedavinin ilk altı ayında gözlenmektedir. FDA onayı 60mg/gün dozu için geçerlidir, ancak çalışmalarda 600mg/gün doza kadar çıkmış ve ateş basması şikayetlerinin doza bağımlı olarak artış gösterdiği saptanmıştır. 60mg/gün dozda raloksifen kullananlar ile plasebo alanlar arasında, tedaviye son verilen hasta oranları açısından fark bulunmamıştır (42). Delmas ve arkadaşlarının çalışmasında ise ateş basması, memelerde hassasiyet ve vajinal kanama şikayetlerinin plasebo grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği bildirilmektedir (43).

Raloksifen ile ilgili asıl önemli yan etki venöz tromboemboli riskinin artmasıdır. Vasküler tromboemboli insidansı raloksifen grubunda 3.7/1000, plasebo grubunda ise 1.4/1000 olarak saptanmıştır. Tromboemboli riskinin tedavi başlangıcındaki ilk 4 aylık süre içerisinde daha fazla olduğu dikkati çekmiştir. Raloksifenin, majör cerrahi veya ortopedik problemler gibi immobilizasyon gerektiren durumlarda, 72 saat öncesinden itibaren kesilmesi ve mobilizasyon tam anlamıyla geri kazanılana kadar kullanılmaması önerilmektedir (39).

7705 katılımcıyı içeren MORE çalışmasında (44), plasebo grubundaki kadınların %0.3'üne karşılık, raloksifen 60 mg kullanan kadınların %1'i VTE (vasküler tromboembolizm) yaşadı. MORE çalışmasında %2 veya daha fazla sıklıkta ortaya çıkan ciddi olmayan advers olaylar **Tablo 5**'te listelenmiştir

**OSTEOPOROZ TEDAVİSİ (MORE) ÇALIŞMASI:En az %2 İnsidansı Olan ve
Raloksifen HCL Alan Kadınlarda Plasebo Alan Kadınlara Göre Anlamlı Şekilde
Farklı Olan Advers Olaylar (44)**

Advers Olay	Sayı (%)			P Değeri*
	Plasebo (n =2576)	Raloksifen,60 mg/gün (n =2557)	Raloksifen,120 mg/gün (n =2572)	
Raloksifene karşı plasebo:				
Grip benzeri sendrom	293 (11.4)	346 (13.5)	345 (13.4)	0.01
Sıcak basmaları	165 (6.4)	249 (9.7)	269 (11.6) [†]	<0.001
Bacak krampları	96 (3.7)	178 (7.0)	178 (6.9)	<0.001
Periferik ödem	114 (4.4)	134 (5.2)	168 (6.5)	<0.01
Endometriyum boşluğunda sıvı [‡]	43 (5.7)	60 (8.1)	66 (8.7)	0.02
Plaseboya karşı raloksifen:				
Hipertansiyon	231 (9.0)	177 (6.9)	194 (7.5)	0.01
Hiperkolesterolemi	121 (4.7)	55 (2.2)	50 (1.9)	<0.001
Hematuri	55 (2.1)	35 (1.4)	33 (1.3)	<0.01

*Plaseboya karşı kombine raloksifen grupları.

[†]60 mg ve 120 mg raloksifen dozları arasında sadece sıcak basmaları anlamlı olarak farklılık gösterdi.

[‡] Transvajinal ultrasonografi yapılan 2262 kadın arasında.

Tablo 5

DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

DOPPLER PRENSİPLERİ

Sabit frekanslı bir ses kaynağı, yaklaştıkça daha tiz (yüksek frekanslı), uzaklaştıkça daha pes (düşük frekanslı) olarak işitilmektedir. Ses frekansının harekete bağlı gösterdiği bu değişime Doppler kayması (şifti) adı verilmekte ve Doppler ultrasonografinin temelini oluşturmaktadır (44,45). Doppler kayması, Johann Christian Doppler isimli Avusturya'lı bir fizikçi tarafından 1842 yılında tanımlanan bir gözlemdir (44). Elektronik teknolojisindeki büyük ilerlemeler sayesinde bu fizik kuralı uygulamaya geçirilerek, kan akımının kalifikasyon ve kantifikasyonunda temel yöntem konumundaki Doppler ultrasonografi yöntemi geliştirilmiştir.

Ses dalgaları longitudinal hareket eden sıkışma ve gevşeme periyotlarından oluşur, ardarda gelen sıkışma periyotlarının arasındaki mesafeye dalga boyu (λ), bu hareketin zaman içindeki tekrarlama hızına frekans (F) denir. Sesin biyolojik dokulardaki ortalama hızı (C) ile gösterilir ve 1540 m/sn 'dir.

Doppler bilgisi hem sürekli salınan ses demeti ile hem de puls şeklinde salınan ses ile üretilebilir. Görüntü elde etmek için ise sesin puls şeklinde gönderilmesi zorunludur. Uyarılan transduser elementlerinin ürettikleri ses, maksimum ve minimum değerlere sahip bir dalga boyu spektrumu şeklindedir. Bu spektrumun genişliği üretilen pulsün boyutu ile ilişkilidir; puls kısaldıkça spektrum genişler. Pulsün kısalması görüntünün rezolusyonunu arttırır, uzaması ise sesin frekans bandını daraltır. Dar frekans bandı ile Doppler ölçümleri daha duyarlı yapılır. Doppler aygıtlarında istenen hem iyi bir aksiyal rezolusyon hem de dar bir frekans bandı olduğu için bu iki parametre arasında bir denge gözetmek zorunludur (44).

Doppler US ile akım incelenirken eko kaynağı eritrositlerin yüzeyidir. Eritrositler

ortalama 7 mikron çapları ile Doppler sonografide kullanılan 300 mikron ve 5MHz'lik dalga uzunluğundan çok daha küçüktürler. Tek bir sonografik dalga yaklaşık 105 eritrositi aynı anda sayabilmektedir (45). Gönderilen ultrason dalga boyu eritrosit yüzeyinden çok büyük olduğu için temel olay saçılmadır. Gönderilen ultrases dalgaları, vasküler yapılar içindeki eritrositlerin yüzeyinden Rayleigh-Tyndall saçılması adı verilen bu tür bir saçılma gösterir. Ortaya çıkan saçılma, ses frekansının 4. kuvveti ile doğru orantılıdır (44,45). Kanda ortaya çıkan frekansa bağımlı saçılma ve dokuda oluşan atenüasyon gibi faktörler, Doppler incelemesinin yapılacağı damarın ciltten uzaklığı ile yakından ilişkilidir. Bu durumda da kullanılan transdüserin frekans seçimi çok önemlidir.

Doppler US ile akım değerlendirilirken temel prensip damara belli bir açıyla gönderilen ultrason demetinin frekansının, akımın yönüne ve hızına göre değişmesini saptamaktır. Gönderilen ses demetinin frekansındaki değişim *Doppler eşitliği* ile gösterilir .

$$FD=fo-fr=2foVrbc\cos\theta/C$$

FD=Doppler kayması

fo=Transduserin frekansı

fr=Yansıyan sesin frekansı

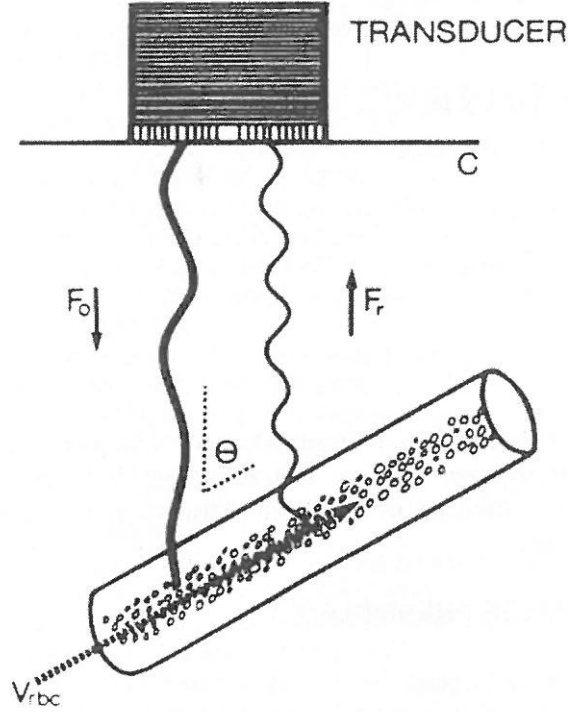
Vrbc=Akımın hızı

θ=Ses demetinin açısı

C=Sesin dokudaki hızı (1540m/sn)

Cos=Kosinüs

Şekil 2: Vasküler ultrasonografide Doppler kaymasının şematik çizimi (46)



Doppler eşitliğinde bilemediğimiz tek değişken kan akımının hızıdır (V). Diğer faktörler önceden belli olduğundan Doppler frekans şifti kan akımıyla doğru orantılıdır. Hızı belirlemede önemli bir etken kan damarı ve ses demeti arasındaki açıdır (θ açısı). Açı ne kadar darsa Doppler kayması o kadar yüksektir. Trigonometriden bildiğimiz gibi 90° 'lik bir açının kosinüsü 0'dır. Bu nedenle ultrason demetinin akıma dik olduğu durumlarda Doppler kayması sıfırdır, yani akım saptanamaz. Açının 30° 'den dar olması sesin büyük bölümünün damar duvarından yansımaya, 60° 'den geniş olması ise hız ölçümlerindeki hataların belirginleşmesine yol açar. Bu nedenle akım hızı ölçülürken Doppler açısı 30° - 60° arasında olmalıdır.

İNCELEME PARAMETRELERİ

Doppler US'deki inceleme parametreleri başlıca kan akımının hızını belirleyen frekans kayması ve transdüserle dönen akımın yönünü belirleyen faz değişikliğidir. Faz değişikliğine göre kırmızı yada mavi renk kodlaması gerçekleştirilirken ilgili renklerin koyu yada açık renkte görülmesi frekans kaymasının bir sonucudur. Yavaş akımlar için yüksek, hızlı akımlar için ise düşük frekanslı transdüserler kullanılmalıdır.

Örnekleme Hızı (Pulse Repetition Frequency=PRF)

Transdüserde bulunan piezoelektrik kristalin arka arkaya uyarılması sonucu ortaya çıkan pulslar devamlı olarak dokuya gönderilmektedir. Doppler incelemelerinde bu pulsların tekrarlanma frekansına ***örnekleme hızı (PRF)*** adı verilir. Maksimum değeri 12.5 kHz'dir. Doppler pulsunun inceleme alanına ulaşması ve bir o kadar da transdüserle geri dönme süresine ihtiyaç göstermesinden dolayı örnekleme hızı ölçülecek Doppler kaymasının en az 2 katı değerde tutulmalıdır. Bu kritik değer Nyquist limiti olarak adlandırılır ve $V_{max} = C(PR_F)/4F_0 \cos\Theta$ olarak formülize edilir. Burada V_{max} damar içindeki maksimum akım hızını, C sesin dokudaki ortalama hızını (1540m/sn), F_0 transdüser frekansını, $\cos\Theta$ 'da Doppler açısını göstermektedir. Doppler frekansını arttırmak için PRF ve/veya Doppler açısı yüksek tutulmalıdır. Nyquist limiti aşıldığı yani örnekleme hızı ölçülecek Doppler kaymasının 2 katından az olduğu durumda akımlar hatalı olarak ters yönde algılanacaktır. Bu durum '***aliasing***' olarak adlandırılır ve filmlerde hızla ileriye doğru giden bir arabanın tekerleğinin yavaşça geriye dönüyormuş gibi algılanmasına benzer. Aliasing'e yol açan problemlere karşı ilk yapılacak değişiklik örnekleme hızını arttırmaktır. Doppler frekans şiftini azaltmak veya sürekli akım Dopplere geçmek diğer çözüm yolları arasındadır. Bunların dışında Doppler ultrasonu uygulayan kişinin aliasing'i farkederek spektral görüntünün sıfır

hattının altında yer alan değerleri yukarıya taşıyarak 'baseline'ı tekrar ayarlamak gerekir (45).

Geliş Açısı

Doppler eşitliğinde geliş (insonasyon) açısı Doppler kaymasını etkileyen parametrelerden biri olarak belirtilmiştir. Ultrasonografik dalga incelenecek damara dik açı ile gelirse, formüldeki eşitlik gereği 90° 'nin kosinüsü 0 olacağından teorik olarak Doppler şifti frekansı elde edilemeyecektir. Bu nedenle Doppler incelemelerinde kullanılacak insonasyon açısı değerleri 30° - 60° arasında değişmektedir.

Örnek Volüm (Sample Volume)

Örnek volüm olarak ifade edilen parametre akım açısından kontrol edilecek doku volümünü işaret etmektedir. Bir çok sistemde örnek volüm kullanılan transdüserin odak özelliklerine ve bir sonografik atım içindeki siklusların sayısına göre değişiklik göstermektedir. Doppler akım ölçümlerinde kullanılan sonografik pulsların her biri genelde 5 ila 20 arasında siklus içermekte; pulsunda 5 siklus bulunan 3.5 MHz'lik bir sonografik dalga, örnek volümün aksiyal çapını 1 mm'ye kadar indirebilmektedir. Örnek volümün diğer çapları ise transdüserin ses demeti genişliğine bağlıdır. Örneğin transdüserin ses demeti genişliği, fokus noktasında 2mm genişlikte ise örnek volüm elipsoid bir şekilde 1mm uzunlukta ve 2 mm çapında olacaktır. Renkli Doppler görüntüleme de çok sayıda örnek volümler kullanılmakta ve bu volümler ilgili alanın tümüne yayılmaktadır.

Duvar Filtreleri

Yüksek frekansları geçiren, düşük frekansları ise zayıflatan ayarlanabilir bir devre olan duvar filtreleri kapiller bölge dışındaki damarsal yapıların sesi kuvvetle yansıtması (wall-thump) etkisini önlemek için kullanılmaktadır. Ortalama olarak 50-1600 Hz'lik bir filtrasyon sağlarlar.

Çerçeve Hızı (Frame Rate)

Kabaca görüntü oluşturma hızı olarak tanımlanmaktadır.

ENSTRÜMANTASYON (44,45,47)

Akım hızını anlatmak için dört farklı Doppler formatı kullanılır: Sürekli dalga (Continuous wave=CW) Doppler, değişken dalgalı (Pulsed wave=PW) Doppler (eş zamanlı gri skala görüntüleme kullanıldığında dupleks Doppler adı verilir), renkli Doppler akım hızı haritalaması (CDV), renkli Doppler güç (power) yada enerji analizi (CDE) ve time domain renkli Doppler ultrasonografi (TDU).

SÜREKLİ DALGA DOPPLER (Continuous Wave Doppler)

Sırt sırta yerleştirilmiş, biri devamlı ses üreten, diğeri dönen ekoları kaydeden 2 transdüserden ibaret bir sistemdir. Ultrases kesintisiz olarak sürekli tekrarlandığından ve eko dinleme zamanı bulunmadığından aksiyal rezolusyonu bulunmaz. Yani geriye dönen sesin nereden geldiği tespit edilemez. Frekanstaki değişiklik ses şeklinde dinlenir. Obstetride fetal kalp seslerinin dinlenmesinde, kalp damar cerrahisinde periferik kanlanmanın olup olmadığının araştırılmasında kullanılır.

DEĞİŞKEN DALGA DOPPLERİ (Pulsed Wave,Spektral Doppler)

Bu yöntemde Doppler bilgileri puls şeklinde gönderilen ses demeti ile elde edilir. Puls olduğu için eko süresi hesaplanarak lokalizasyonu hesaplanabilir. Yöntem B-mode görüntüleme ile integredir. Doppler ve B-mode yöntemlerinde optimal ses karakteristikleri birbirlerine karşıt olduğundan çoğu sistemde prob üzerinde Doppler puls üreten ayrı bir transdüser vardır. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyutu (range gate) ve gönderilecek ses demetinin açısı B-mode görüntü üzerinde işaretlenir. Seçilen 'range gate'den dönen ekolardan çıkarılan frekans farkı monitörde B-mode görüntünün yanında hız/zaman (cm/sn) yada frekans/zaman grafiği şeklinde

real-time olarak izlenebilir. Frekansı hıza çevirmek için Doppler açısının bilinmesi gerekir. Pratikte hız/zaman grafiği tercih edilir. Dupleks Doppler M-mode ultrasonografinin analogudur ve inceleme temelde bir zamansal çözümleme (temporal rezolusyon) yöntemidir.

RENKLİ DOPPLER SONOGRAFİ (CDV)

Renkli akım görüntülemesinin üç formatı mevcuttur:

- Renkli Doppler akım hızı haritalaması (CDV)
- Time-domain ultrasonografi (TDU)
- Renkli Doppler power spektrumu/enerji analizi (CDE)

Renkli Doppler görüntüleri akım hakkında kalitatif bilgiler verir. Bu nedenle pratikte çoğunlukla yalnız başına değil, grafik şeklindeki Doppler spektrumu ile birlikte kullanılır.

DOPPLERDE AKIMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akımların değerlendirilmesi başlıca kalitatif, kantitatif yada yarı kantitatif ölçümlerle gerçekleşmektedir.

Kalitatif

Akımların var olup olmadığı, akım yönü ve akımın karakteristiğinin değerlendirildiği şekildedir.

Kantitatif

Bu tür uygulamada akım hızı ve volümü ölçülür. Akım volümü (cm^3/sn), ortalama hız (cm/sn) ve damarın kesit yüzeyi (cm^2)'nin çarpımı ile formülize edilir.

Yarı Kantitatif

Yarı kantitatif ölçümler, pik sistolik/diyastolik oran (S/D) (48), pulsatilite indeksi (PI) aynı zamanda impedans indeksi de denir (49) ve rezistans indeksi (RI)'dir (50).

Pulsatilité İndeksi (PI) = $\frac{\text{Pik sistolik hız-Diyastol sonu hız}}{\text{Ortalama hız}}$

Rezistans İndeks (RI)= $\frac{\text{Pik sistolik hız-Diyastol sonu hız}}{\text{Pik sistolik hız}}$

DOPPLER ULTRASONOGRAFİ'NİN ENDİKASYONLARI

- Arteriyel perfüzyonun değerlendirilmesi
- Venöz trombüs araştırılması
- Akım yönünün saptanması
- Spektral Doppler analizleri ile akım hızı ve şeklinde değişiklik oluşturan patolojilerin saptanması
- Doku karakterizasyonunun yapılması
- Akım volümünün ölçülmesi

ÖSTRADİOL VE PROGESTERONUN DAMAR DİRENCİNE ETKİLERİ

Uterus kanlanması sırasında sıklıkla meydana gelen ritmik değişiklikler, kandaki progesteron ve östrojen miktarı ile bağlantılı olabilir (51,52,53). Östrojenin progesterona oranı ne kadar yüksekse, uterin damar yatağındaki kan akımı da o kadar yüksektir (54,55,56). Progesteron, östrojenin uterin vazodilatör etkisini antagonize etmektedir (57,58) ve bu inhibisyonun derecesi her iki steroidin oranına bağlıdır (57).

Uterusun periarteriyel vazokonstriktör sinirleri, uterin kan akımının düzenlenmesinin önemli etkenleri olarak değerlendirilmektedir. Bu sinirler progesterona maruz bırakılırsa, vazokonstriktör etki artarken, östrojen bu etkiyi azaltmaktadır (59,60). Ford ve arkadaşlarının sonuçlarına göre ovaryen steroidler uterin periarteriyel sempatik sinirleri alfa-adrenerjik reseptörlerinin yoğunluğunu değiştirerek etki yapmaktadır (61).

Ovaryen hormonların fizyolojik seviyesinin uterin damarların direncinde oynadığı rolü bulmak için Deziegler ve arkadaşları (62), ovaryen fonksiyonlarını yitirmiş ve fizyolojik miktardarlarda östradiol ve progesteron tedavisi alan kadınlar üzerinde bir araştırma yapmışlardır. Bu araştırma sonucunda overlerde östrojen üretiminin olmadığı hallerde uterin arterlerde alçak sistolik doppler akımı ve yüksek PI değerlerinden anlaşılan yüksek bir damar direnci olduğu bulunmuştur.

Goswamy ve Steptoe'nun (63) hipotezlerine göre erken follikül fazında multiparlar nulliparlara göre daha sık persistan diastolik akıma sahiptirler. Damar direncinin belirgin bir şekilde azaldığı, yani doppler akım eğrisinin belirgin modifikasyona uğradığı, (0.1-0.4mg/gün) transdermal östradiol uygulamasından sonra saptanmıştır. Bu gözlem, damar direncinin ovülasyon sırasında azalmasının östradiol tarafından sağlandığı hipotezine

uygun düşmektedir(64). Uterin arterlerin çeperlerinde östrojen reseptörlerinin varlığı kanıtlandığı için (64,65,66,67), muhtemelen östradiolün uterin arter akımına doğrudan bir etkisi bulunmaktadır. Östrojenin uterin arter damar direncine etkisinin biyolojik olarak aktif östrojen plazma seviyesiyle doğrudan, doz-etki ilişkisinin olduğu varsayılmaktadır (67,68).

Muhtemel başka mekanizmalar, prostaglandin, CGRP (calcitonin generated peptide), ERF (endothelial relaxing factor) gibi çeşitli vazoaaktif maddelerin östradiol tarafından üretim ve/veya salgılanmalarının modülasyonunu kapsar.

İnsanlarda progesteronun PI'ya etkisi hakkında şu ana kadar kesin bir hüküm verilememiştir. Memeli hayvan türlerinde progesteron vazokonstriktör etkisi yapmaktadır(69,70). Bu durum endometriyumun korunmasına yönelik olarak zaman zaman veya sürekli olarak progesteron uygulamasının östrojenin vazodilatör etkisini tamamen veya kısmen tersine çevirebileceği korkusuna yol açmaktadır.

Hillard ve arkadaşları (69), östrojen ve östrojen/progesteron tedavisi sırasında ve tedaviden sonra uterin arterlerdeki PI'yı ölçmek için renkli transvajinal ve puls doppler yöntemini kullanmışlardır. Tüm hastalarda noretindron asetat (0.7mg/gün) veya medroxiprogesteron asetat (10mg/gün) verilmesi transdermal östradiolün yanıtını kısmen antagonize etmiştir. Tedavinin kombine östrojen/progesteron fazı sırasında PI değerleri tedavi öncesindeki değerlerden yaklaşık %34 daha az çıkmıştır; fakat sadece östradiol tedavisinin uygulandığı faza bakıldığında ise %13 daha yüksek çıkmıştır. Uterin arteriyel PI'ya yönelik progesteron etkilerinin, östrojen replasman tedavisine ilave olarak progesteron verilen hormon replasman tedavisinde, damar hastalıklarına karşı azalan korunma ile bir ilgisi olup olmadığı henüz açıklık kazanmış değildir.

YAŞIN VE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN UTERİN PERFÜZYONUNA ETKİLERİ

Kurjak ve Kupesic'in (71), 1996 yılında, 91'i normal adetlerini gören, 65'i postmenopozal ve 34'ü hormon replasman tedavisi alan 190 hasta ile yaptığı çalışmada, normosiklik hastaların, proliferatif fazda, bilateral uterin arter RI'larının ortalama değeri 0.88 ± 0.004 olmuştur. Luteal fazdaki doppler ölçümleri ise daha düşük RI değerlerini göstermektedir. Postmenopozal hasta grubunda baseline RI ve menopo zamanı arasında, menopozdan itibaren belirgin bir korelasyon bulunmuştur. En yüksek impedans değerleri en uzun süreden beri menopozda olan hastalarda bulunmuştur. 1-5 yıldır menopozda olan hastaların %15'inin uterin arterlerinde diyastolik akım olmadığı görülmüştür. 6-10 yıldır menopozda olan hastaların %31.6'nda uterin arterlerindeki diyastolik kan akımında belirgin çentiklenme saptanırken, 11-15 yıldan beri menopozda olan hastaların %54.5'inde aynı tablo görülmüştür. Sonuçta, son adetlerini 16 yıldan daha uzun süre önce gören hastaların %79.2'sinde diastolik akım saptanmamıştır. Bu da yüksek bir vasküler direncin göstergesidir.

Hormon replasman tedavisi altındaki hastalarda uterin arter RI'leri belirgin bir şekilde düşük çıkmıştır. Diyastolik akımda artış ve dolayısıyla da daha düşük RI'ler özellikle 6 yıldan daha uzun süre tedavi gören hastalarda görülmüştür.

Uterin arterlerin transvajinal doppler akım muayeneleri çeşitli östrojen tedavilerinin biyolojik etkinliğinin değerli bir göstergesidir. Dolayısıyla postmenopozal hormon replasman tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek ve takip etmek açısından özellikle büyük önemi vardır.

POSTMENOPOZAL HASTALARDA ENDOMETRİYUMUN TRANSVAJİNAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Endometriyal patolojinin değerlendirilmesinde, tanısal etkinliği daha da arttırabilmek amacıyla, hem postmenopozal kanamalı kadınlarda hem de tarama programına alınan asemptomatik hasta grubunda, TVUSG'ye transvajinal pulsed eko tekniği eklenerek uterin arterlerdeki akımın siyah-beyaz veya renkli akım tekniği kullanılarak ölçümü önerilmiştir (72,73).

Bourne ve arkadaşları, 34'ünde kanama görülen toplam 138 postmenopozal kadında yaptıkları çalışmada, endometriyal kanserli olgularda, kanama olsun veya olmasın uterin arterde düşük pulsatilite indexi (PI) saptadılar (73). Endometriyal kalınlık ölçümleri, her iki arterin PI değerleri ile kombine edilerek endometriyal kanser teşhisinde yanlış pozitiflik hızı %2.6'ya düşürülebildi (74).

Weiner ve arkadaşları, endometriyumlarında patoloji bulunan kadınlarda, endometriyumlarında patolojik bulgu saptanmayan kadınlara nazaran, uterin arterlerinde anlamlı derecede düşük rezistans index (RI) bildirdiler (72).

Bu gözlem, daha sonra 227 postmenopozal kadında uterin kan akımını ve morfolojiyi değerlendirmek için transvajinal renkli Doppler ultrasonografiyi kullanan Campbell ve arkadaşları tarafından da teyid edildi (75). Bu kadınlardan 72 tanesinde postmenopozal kanama semptomu vardı, 155 ise asemptomatikti. Doppler uygulamasını bu kadınların tümünden endometriyal biyopsi alındı. Bu çalışmada endometriyum kadınların hepsi, diğer gruplardan, örneğin atrofik endometriumlulardan (ortalama 1.35mm), anlamlı derecede daha kalın endometriyuma (ortalama 20.2mm) sahiptiler. Ayrıca tüm endometriyum kanserli

olguların PI'ları, uterin arterlerin içersinde kan akımına direncin azaldığını düşündürecek şekilde ileri derecede düşük bulundu (1.00 ; aynı değer atrofik endometriyum için 3.80).

PELVİSİN ARTERLERİ

Pelvik arterlerin orijini ve takip ettikleri yol kişiden kişiye fazlasıyla değişkenlik gösterir. İnternal iliak arterin paryetal dallanma paternlerindeki farklılıklardan ötürü aynı insanda bile iki tarafa giden kan akımı ancak %50 oranında aynıdır (76). Çoğu insanda, aorta 4. lomber vertebra seviyesinde bifurkasyo yapar. Oluşan a. iliaca communis'ler, yalancı pelvis içinde, psoas kasının medial kenarı boyunca yaklaşık 5cm inferiora ve laterale ilerledikten sonra pelvisin girişinde sakroiliak eklemın önünde sonlanırlar ve iki terminal dala ayrılırlar. Bunlar eksternal ve internal iliak arterlerdir (77).

Eksternal iliak arter, psoas major kasının medial kenarı boyunca ve pelvis girişini takip eder. A. epigastrica inferior ve a. circumflexa ilium profunda adı verilen yan dalları verir. Yalancı pelvisi ligamentum inguinale'nin derininden geçerek terk eder ve uyluk ön bölgesinde a. femoralis olarak devam eder (77).

Pelvis minorun arterleri :

1. **A. İliaca Interna**
2. **A. Rectalis Superior**
3. **A. Ovarica**
4. **A. Sacralis Mediana**

A. İliaca İnterna

A. iliaca interna 5. lomber ve 1.sakral vertebralar arası diskus intervertebralis hizasında başlar ve pelvis arka iç tarafına doğru ilerleyerek foramen ischiadicum majus seviyesinde ön ve arka kütüklerine ayrılır.(77)

A. İliaca İnterna'nın Dalları:

Ön Kütük

- **A.umbilicalis** (erkeklerde a. ductus deferentis)
Proximal bölümünden a.vesicalis superior çıkar
- **A.obturatoria**
- **A.vesicalis inferior**
- **A.rectalis media**
- **A.pudenda interna**
- **A.glutea inferior**
- **A.uterina** (kadında)
- **A.vaginalis** (kadında)

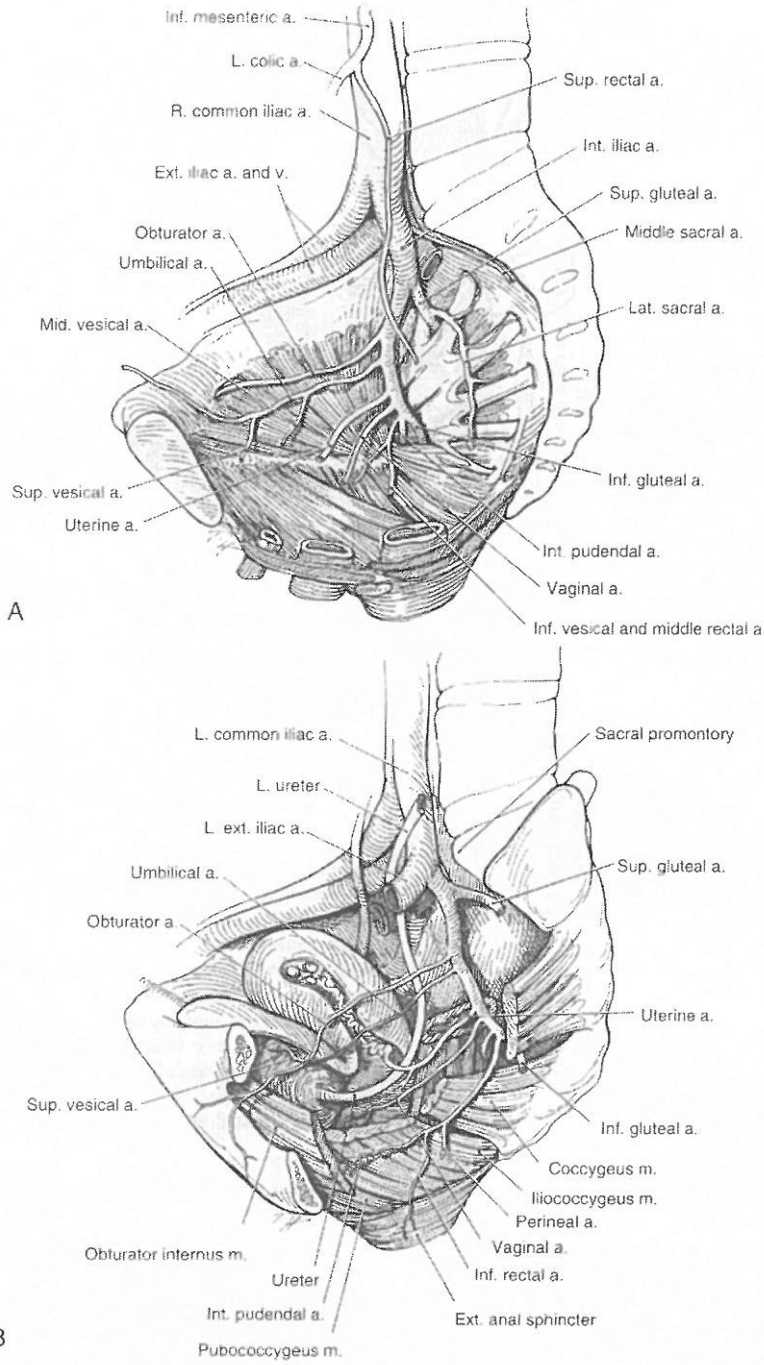
Arka kütük

- **A.iliolumbalis**
- **A.sacralis lateralis**
- **A.glutea superior**

A.UTERİNA

A. iliaca internanın medial yüzünden çıkan bu arter cervix uteri yakınında üreteri çaprazladıktan sonra lig. latum uteri'nin iki yaprağı arasında uterus yan kenarına gelir. Burada ikiye ayrılır ve uterus'un corpus ve fundus'unu besleyen dalı uterus kenarını takip ederek a.ovarica ile anastomoz yapar. Bu arada tuba uterina'yı besleyen dallar verir (ramus tubarius). Daha ince olan dal ise aşağıya dönerek serviks ve vajinayı besler (77).

Pelvisin Arterleri



Şekil 3

MATERYAL VE METOD

1. HASTA SEÇİMİ

01.12.03 - 01.02.04 tarihleri arasında, SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran 45 –60 yaş arası, sağlıklı, postmenopozal asemptomatik 57 hasta çalışmaya alındı. Tedavi almak istemeyen 28 hasta kontrol grubuna, tedavi almayı kabul eden 29 hasta raloksifen 60 mg/gün alan gruba dahil edildi. Tedavi almak istemeyen gruptaki 2 hasta, menopozal şikayetlerinin ağır basması üzerine, hormon replasman tedavisi almaya başladı ve çalışma dışı bırakıldı. Raloksifen başlanan gruptaki 2 hasta takiplerini aksattıkları için çalışmadan çıkarıldılar. Tedavi almayı kabul etmeyerek kontrol grubunu oluşturan 26 hasta ve 60mg/gün raloksifen tedavisi alan 27 hasta olmak üzere toplam 53 hasta ile çalışma tamamlandı.

Hastanın çalışmaya kabul edilmesi için karşılaması gereken kriterler;

- Doğal menopozda olması,
- Son adet tarihinin en az 1 yıl önce olması,
- FSH >30IU/L ve Estradiol <20pg/ml olması,
- Şiddetli menopozal vazomotor şikayetlerinin olmaması,
- Çalışma başlangıç tarihinden en az 6 ay öncesine kadar herhangi bir hormon replasman tedavisi almamış olması,
- BMI'nin 30kg/m² nin altında olması,
- Sebebi bilinmeyen vajinal kanama şikayetinin olmaması,
- Endometriyal/adneksiyal patolojisinin ve 3cm'den büyük fibroidinin olmaması,
- Sistemik hastalığının olmaması,
- Derin ven trombozu ve diğer tromboembolik hastalık anamnezinin olmaması,

• Alkol ve sigara kullanımının olmaması,
olarak belirlendi ve bu kriterleri karşılayan sağlıklı, asemptomatik, postmenopozal hastalar 6 aylık, prospektif, kontrollü çalışmamıza alındı.

Çalışma grubuna alınmadan önce tüm hastaların detaylı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Her hastanın :

- Lipid profili (total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL) (tablo 6), açlık kan şekeri, üre, kreatinin, LDH, SGOT, SGPT (12 saat açlık sonrası),
- Kemik Dansitometresi,
- Servikal Smear ,
- Mammografi,
- FSH, LH, Estradiol tetkikleri tamamlandı.

Kemik dansitometresi değerleri osteoporoz gösteren hastalar raloksifen çalışma grubuna alındı. Diğer tetkiklerinde anormallik saptananlar çalışma dışı bırakıldı.

Optimal	Kolesterol/Lipoprotein	Profili
Total kolesterol		200 mg/dl>
HDL-Kolesterol		50 mg/dl<
LDL-Kolesterol		130 mg/dl>
Trigliseritler		250 mg/dl>

Tablo 6

2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya alınan hastalar tedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya kabul edilen tüm hastaların 0. ve 6. aylarda transvajinal ultrasonografi ve endometrial biyopsi ile endometriyumu ve uterus volümü değerlendirildi, transvajinal Doppler ultrasonografi ile pulsatilite ve rezistans indeksleri ölçüldü.

Endometrial biyopsiler, ultrasonografik değerlendirmeyi takiben, Pipelle ile alındı. Tüm biyopsi örnekleri konusunda uzman tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Örnekler Blaustein'in morfolojik kriterlerine göre sınıflandırıldı. (Tablo 7). Histolojik olarak dört kategoriye ayrıldılar: Normal benign postmenopozal endometriyum, benign stimulatuar postmenopozal endometriyum, benign anormal postmenopozal endometriyum ve premalign-malign endometriyal değişiklikler.

Endometriyal çift-kat kalınlık, uterus boyut, volüm ve Doppler ölçümleri, 2003 model ACUSON 128 XP 30 ART Color Doppler Ultrasonografi sistemi ile 5MHz'lik endovajinal prob kullanılarak, konusunda uzman bir radyolog doktor tarafından yapıldı. Transvajinal ultrasonografik incelemenin ilk bölümünde, uterusun uzun süreli manipülasyonunun pelvik dolaşımı aktive ederek Doppler değerlendirmesinin sonuçlarını etkileyebileceği düşünülerek, Doppler analizi yapıldı. Uterin arterin asendan dalları, sağ ve sol uterin istmuslar hizasında eşit basınç kullanılarak, yaklaşık olarak 0° derecelik açıyla, 2 mmlik örnek volüm kullanılarak, color flow Doppler aracılığıyla tespit edildi. Daha sonra pulsatilite ve rezistans indeksleri ölçüldü.

Transvajinal ultrasonografik incelemenin ikinci bölümünde uterus boyutları, endometriyal kalınlık ve ekojenitesi, adneksler değerlendirildi ve tüm bulgular kaydedildi. Uterus volümü, uterus boyutlarının longitudinal (D1), anteroposterior (D2) ve transvers (D3) planlarda ölçülüp $D1 \cdot D2 \cdot D3 \cdot 0.52$ formülünün uygulanması ile hesaplanmıştır.

Postmenopozal endometriyal biyopsilerin sınıflandırılması:

Klasifikasyon	Histolojik Tanı
Normal benign postmenopozal endometriyum	Yüzey endometriyum fragmanları İnaktif endometriyum Atrofik endometriyum Zayıf proliferatif endometriyum
Benign stimulatuar postmenopozal endometriyum	Proliferatif endometriyum Düzensiz proliferatif patern Atipik epitel proliferasyonu Nonproliferatif fonksiyonel doku Sekretuar endometriyum
Benign anormal postmenopozal endometriyum	İnflamatuar lezyonlar: endometrit Benign neoplazi Polip Diğer
Premalign-malign endometriyal değişiklikler	Hiperplazi Malignite

Tablo 7 : Blaustein's pathology of the female genital system 1994.p.411-27

BULGULAR

	<i>Kontrol grubu</i>		<i>Tedavi grubu</i>		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
<i>Yaş</i>	50,69	3,04	50,00	3,06	,413
<i>Boy</i>	1,58	0,04	1,57	0,05	,204
<i>Kilo</i>	63,42	8,00	62,11	8,35	,562
<i>BMI</i>	25,27	2,61	25,32	2,83	,941

Tablo 8

Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.0$

Gruplar arasında boy ve kilo ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.0$

Gruplar arasında BMI ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.0$

	<i>Kontrol grubu</i>		<i>Tedavi grubu</i>		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
<i>Parite</i>	2,58	0,86	2,44	0,89	,584
<i>Menopoz süresi</i>	3,33	1,75	3,78	3,38	,547
<i>Endometriyal kalınlık</i>	3,99	1,02	4,04	1,35	,866

Tablo 9

Gruplar arasında parite sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.0$

Gruplar arasında menopoz süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.0$

Gruplar arasında endometriyal kalınlık bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.0$

Endometriyal biopsi	Kontrol grubu		Tedavi grubu		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
Atrofik	9	34,6	9	33,3	4,19	0,242
İnaktif	9	34,6	4	14,8		
Yüzeyel epitel	2	7,7	6	22,2		
Zayıf Proliferatif	6	23,1	8	29,6		

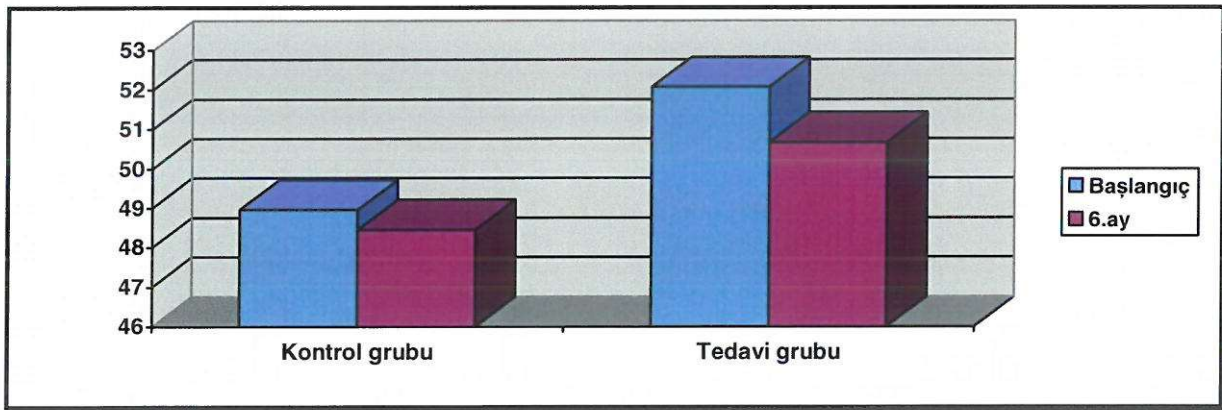
Tablo 10

Gruplar arasında endometriyal biopsi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p > 0.0$

Uterus volümü	Kontrol grubu		Tedavi grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Başlangıç	48,96	10,44	52,07	17,64	,440
6.ay	48,46	10,18	50,67	16,89	,569

Tablo 11

Gruplar arasında başlangıç ve 6.ay uterus ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p > 0.0$



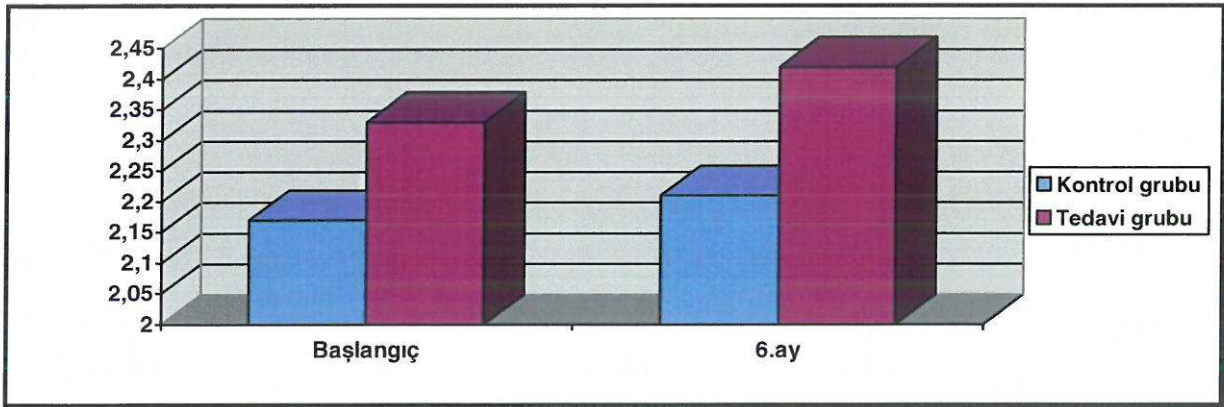
Grafik 1 gruplara ve dönemlere göre uterus volümleri

Başlangıç	Kontrol grubu		Tedavi grubu		p	
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
Sağ	PI	2,17	0,34	2,33	0,69	,283
	RI	,83	0,04	,84	0,05	,660
Sol	PI	2,28	0,38	2,57	0,74	,082
	RI	,85	0,05	,85	0,05	,943

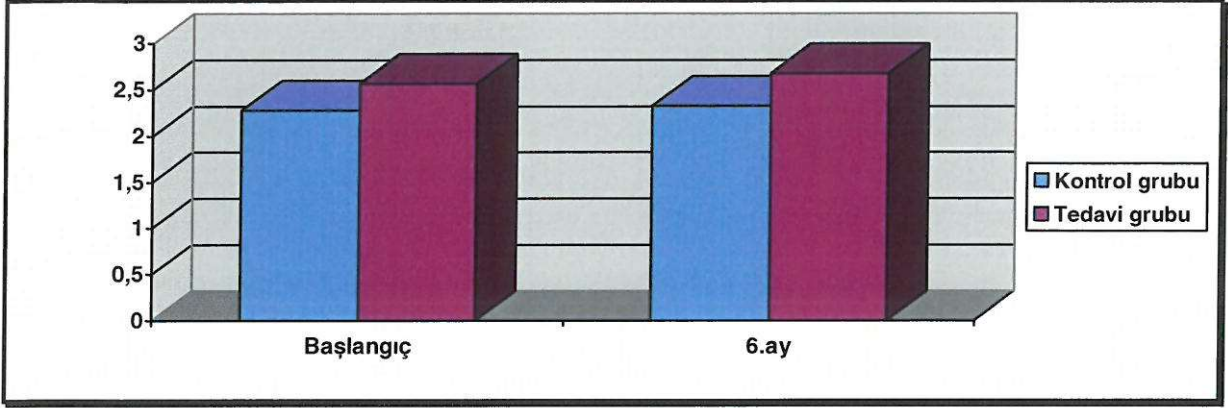
Tablo 12

Gruplar arasında başlangıç sağ PI ve sağ RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.0$

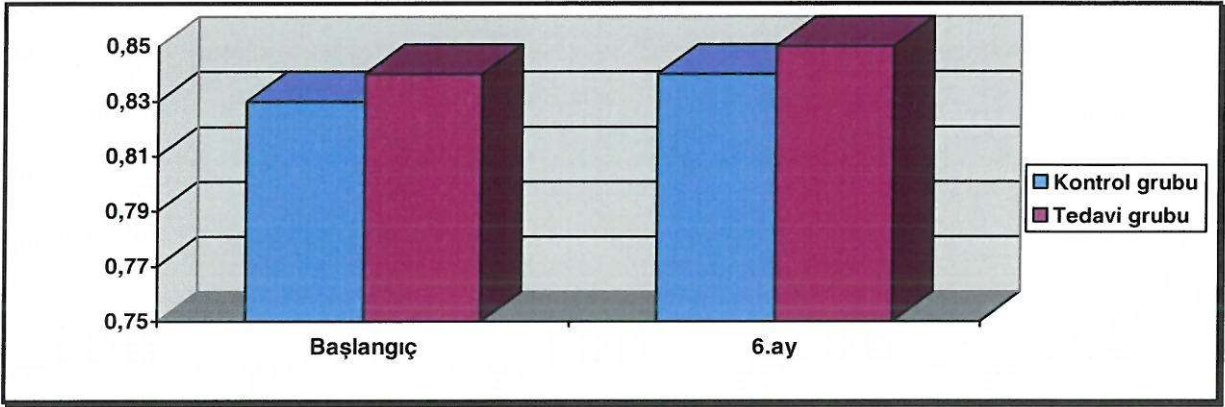
Gruplar arasında başlangıç sol PI ve sol RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.0$



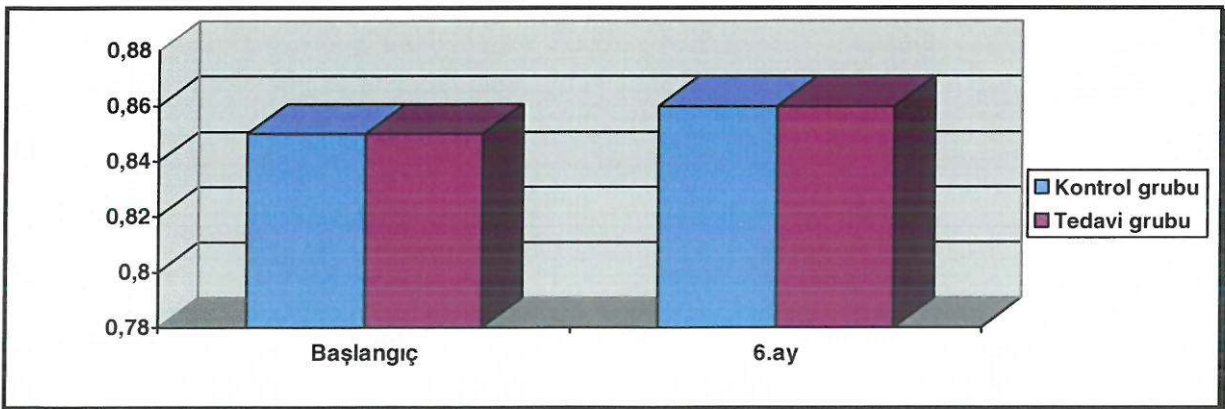
Grafik 2. gruplara ve dönemlere göre Sağ PI değerleri



Grafik 3. gruplara ve dönemlere göre Sol PI değerleri



Grafik 4 gruplara ve dönemlere göre Sağ RI değerleri



Grafik 5 gruplara ve dönemlere göre Sol PI değerleri

6.ay	Kontrol grubu		Tedavi grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Sağ					
PI	2,21	0,33	2,42	0,65	,152
RI	,84	0,04	,85	0,04	,416
Sol					
PI	2,33	0,38	2,68	0,69	,025*
RI	,86	0,05	,86	0,04	,610

Tablo 13

Gruplar arasında 6.ay sağ PI ve sağ RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.0$

Tedavi grubunun 6.ay sol PI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.05$

Gruplar arasında 6.ay sol RI değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.0$

Kontrol grubu	Başlangıç		6.ay		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Uterus volümü	48,96	10,44	48,46	10,18	,178
SAG PI	2,17	,34	2,21	,33	,000***
SAG RI	,83	,04	,84	,04	,033*
SOL PI	2,28	,38	2,33	,38	,000***
SOL RI	,85	,05	,86	,05	,033*

Tablo 14

Kontrol grubunda;

Uterus volümünde anlamlı bir değişme olmamıştır. $p>0.05$

6. ay sağ PI ve RI değerleri başlangıca göre anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.05$ ve $p<0.001$

6. ay sol PI ve RI değerleri başlangıca göre anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.05$ ve $p<0.001$

Tedavi grubu	Başlangıç		6.ay		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Uterus volümü	52,07	17,64	50,67	16,89	,000***
SAG PI	2,33	,69	2,42	,65	,008**
SAG RI	,84	,05	,85	,04	,028*
SOL PI	2,57	,74	2,68	,69	,000***
SOL RI	,85	,05	,86	,04	,012*

Tablo 15

Tedavi grubunda;

Uterus volümünde anlamlı derecede bir azalma olmuştur. $p<0.001$

6. ay sağ PI ve RI değerleri başlangıca göre anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.05$ ve $p<0.01$

6. ay sol PI ve RI değerleri başlangıca göre anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.05$ ve $p<0.001$

istatistiksel analiz: verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, mann whitney u, ki-kare ve paired t test kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA

Bu 6 aylık randomize, prospektif, kontrollü çalışmada raloxifenin uterusu etkileri endometrial pipelle biyopsi, transvajinal ultrasonografi ve transvajinal renkli Doppler ultrasonografi ile tespit ve takip edilmiştir. 6 ay sonunda toplanan sonuçlar kontrol grubundan elde edilen sonuçlardan farklı değildir. Bu sonuçlar raloxifenin uterus üzerinde uyarıcı etkisinin olmadığını iddia eden diğer çalışmaları destekler niteliktedir (43,78).

Raloxifenin uterustaki östrojen antagonisti etkilerini gösterebilmek için çalışmaya sadece bazalde yapılan endometrial biyopsi ile postmenopozal benign endometrium histolojik tanısı almış sağlıklı, asemptomatik kadınlar katılmıştır. Böylece raloxifenin endometriyumu uyarıcı etkisi kolaylıkla tespit edilebilecektir.

Postmenopozal kadınlarda endometriumun normal ultrasonografik paternini tayin etmek için çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Bazı araştırmacılar tarafından asemptomatik postmenopozal kadınlarda endometriumun cutoff değerinin 8mm= veya 8mm> olarak kabul edilmesi önerildiyse de (79,80,81), çoğu araştırmacı endometrium kalınlığı 4 mm'den az olduğunda endometrial hastalık riskinin minimum olduğunu bulmuştur (82,83).

Bizim çalışmamızda,6 aylık raloxifen kullanımı sırasında endometriumun transvajinal ultrasonografi ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan değerlendirmelerinden elde edilen sonuçlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürdeki birçok yayında da raloxifenin uterustaki güvenilirliğine işaret edilmektedir(43,78). Kasım 1994 ve eylül 1999 yılları arasında 25 ülkede 180 merkezde yürütülen randomize, çift-kör, plasebo kontrollü MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışmasından elde edilen bilgiler de raloxifenin endometrial hiperplazi ya da kanser riskini arttırmadığı hipotezini desteklemektedir(84).

Uterusun volüm değerlendirmelerinde de bazal değerler ve tedavi sonrası değerler

arasında bir fark saptanmadı. G.D. de Azevedo ile Goldstein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaların sonuçlarıyla (85,86) bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar örtüşmektedir. Goldstein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada raloxifen kullanımının uterus volümünü etkilemediği, ancak östrojen ile tedavi edilen grupta uterus volümünde %22'lik bir artış olduğunu göstermişlerdir (86). Başka çalışmalarda, SERM grubu bir ilaç olan ancak raloxifenin aksine uterus üzerinde östrojen agonist etki gösteren tamoxifen kullanıldığında endometrial kalınlığın ve uterus volümünün arttığı gösterilmiştir (87,88,89).

Östrojenler tüm vücutta vazodilatasyona sebep olurlar(90). Vazodilatatör etkileri çok çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir (91,92,93,94,95). Östrojen verildikten sonra gelişen vazodilatasyon ve azalan periferik vasküler rezistans sebebiyle kan akımında hızlı bir artış gerçekleşir.HRT tedavisi alan postmenopozal kadınlarda karotis ve orta serebral arterlerde, Doppler ultrasonografi kullanılarak PI (Pulsatilité index) değerleri ölçülmüş ve vasküler komplansta önemli bir düzelme olduğu gösterilmiştir (96,97,98). Başka bir çalışma östrojenlerin aynı etkileri uterin arterler üzerinde gösterdiğini doğrulamaktadır (99). Uterin arterlerin yüksek konsantrasyonda östrojen ve progesteron reseptörü içerdikleri gösterilmiştir(14,15,16,17). Bu sebeple uterin arterler bu hormonlara diğer arterlerden daha kolay ve daha hızlı cevap verirler.

Kardiyoprotektivite söz konusu olduğunda bunlar östrojenin arzu edilen etkileri olmaktadır. Ancak menopozda progesteronla karşılanmamış östrojen uygulaması endometrial kalınlığı arttırıp vajinal kanama insidansını, hiperplazi ve kanser riskini yükseltir (86). Bu yüzden, hormon replasman tedavisinde östrojen progesteronla kombine edilerek kullanılır. Ancak hayvan deneylerinde progesteronun, östrojenin vasküler yataktaki faydalı etkilerini azalttığı gösterilmiştir(100,101). Sorensen ve arkadaşlarının 100 sağlıklı postmenopozal kadında yaptığı bir çalışma, kombine HRT alan ve tedavi almayan kontrol

gruplarında, premenopozal kadınlarla kıyaslandığında endotele bağımlı vazodilatasyonun önemli miktarda azaldığına işaret etmektedir(102).

Raloksifenin kardiovasküler etkilerini araştırmaya yönelik yapılan çalışmalar östrojenle benzer kardiyak etkilerinden bahseder(103,104). MORE çalışmasından elde edilen bilgilerin sonucunda ise raloxifenin çalışma genelinde kardiovasküler riski etkilemediği ancak kardiovasküler hastalık riski yüksek olan grupta bu riski önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur(105).Bu çalışmamızdaki bir diğer amacımız da bilinen kardioprotektif etkilerinin yanında doku selektif bir ilaç olması dolayısıyla raloxifenin uterin arterlerde kan akımını arttırmadığını ve doppler indexlerini değiştirmedini göstermekti.

Menopozdaki kadında hipoöstrojenizm halinin baş göstermesiyle pelvik organlara giden kan miktarı azalır. Bu durum vajinal mukoza ve alt üriner sistemin atrofiye uğramasına, uterus ve over volümlerinin azalmasına sebep olur. Kadın yaşamının bu safhasında yapılan uterin arter doppler analizlerinde saptanan yüksek RIvePI indexleri yüksek vasküler rezistansa işaret etmektedir (99). Östrojenlerin vasküler etkileri hakkında çok sayıda literatür olmasına rağmen SERM'ler hakkında , özellikle de ikinci jenerasyon SERM olan raloksifenin vasküler etkileri hakkında pek az şey bilinmektedir. SERM'lerle ilgili çoğu bilgi tamoksifenin uterus perfüzyonu üzerindeki etkileri hakkındadır(106,107).

Raloksifenle tedavi sırasında uterus perfüzyonunun doppler ultrasonografi metodu ile değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır.Post ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği yeni tarihli bir çalışmada 60mg/d raloksifen kullanan postmenopozal kadınlarda ki tedavi sonrası PI değerlerinin plasebo ile kıyaslandığında önemli bir fark göstermediği tespit edilmiştir(108). Bizim çalışmamızdaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası doppler indexlerinde de anlamlı bir fark yoktu.Ancak Post ve arkadaşlarının aynı çalışmasında 150mg/d raloksifen kullanıldığında PI değerlerinin anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir.Goldstein ile Fugere ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda en az 1 yıllık 150 mg/d dozunda raloksifen kullanımının bile uterus

volümünü, endometriyal kalınlığı ve endometriyal biyopsi sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir (86,109).Post ve arkadaşlarının çalışmasında varılmaya çalışılan sonuç yüksek doz raloksifen tedavisinin uterin arterlerde impedansı düşürdüğü, dolayısıyla bu dozda kardiyoprotektif etki sağlayabileceği yönündedir.Ancak kardiyoprotektiviteyi araştırmak için uterin arterlerin uygun bir model olup olamayacağı oldukça tartışmalı bir konudur.

Çalışmamızda 60mg/d dozunda uygulanan 6 aylık raloksifen tedavisinin endometriyumu stimüle etmediği, uterus volümünü ve uterus kan akımını arttırmadığı sonucuna varıldı. Elde ettiğimiz sonuçlar raloksifenin uterus dokusu üzerinde östrojen agonist etkinliği bulunmadığı hipotezini destekler niteliktedir.

Bu bilgiler ışığında, ikinci jenerasyon SERM grubu ilaçlardan olan raloksifen hormon replasman tedavisinde, östrojenin kullanılmadığı ya da kontrendike olduğu durumlarda yeni ve güvenilir bir alternatif tedavi olarak düşünülebilir.

SONUÇ

Postmenopozal dönemde, yaşlanmanın sistemik etkilerini azaltmak için tüm dünyada yaygın olarak kullanılan hormon replasman tedavisine kompliansın azalmasından sorumlu en önemli faktör hastanın kanser korkusudur. Konvansiyonel östrojen-progesteron içeren kombine preparatların meme ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Progesteron komponentinin östrojenin bu sistemlerdeki faydalı etkilerini gölgelediğini düşündüren çalışmalar vardır. Bu nedenlerden ötürü yeni hormon replasman tedavisi seçenekleri denenmektedir.

Selektif östrojen reseptör modülatörlerinden olan raloksifenin çok sayıda çalışma ile meme üzerine stimulatuar etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın amacı raloksifenin uterus üzerine etkilerinin transvajinal Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesidir. 6 ay süren çalışmamızın sonucunda tedavi alan grupta uterus volümü azalmış, pulsatilite ve rezistans indeksleri anlamlı olarak yükselmiş bulunmuştur. Tedavi grubuyla kontrol grubu arasında, 6 ay sonunda sağ PI indekslerinde saptanan farklılık klinik olarak anlamsızdır. Sonuç olarak iki grupta da Doppler indeksleri atrofi yönünde değişiklik göstermiştir.

Bu bulgular ışığında, 2. jenerasyon selektif östrojen reseptör modülatörlerinden raloksifen hormon replasman tedavisine yeni ve güvenilir bir alternatif sunmaktadır.

REFERANSLAR

- 1.Hassa H. Hormon Replasman Tedavisi. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (editörler), Menopoz ve Osteoporoz, Ulusal Menopoz Derneği, İstanbul 2000;12:142-178
- 2.Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous 17 beta-estradiol. Menopause 2000; 310-7
- 3.Hammond CB. Menopause and hormone replacement therapy: an overview. Obstet Gynecol 1996; 87(Suppl 2): 2S-15S
- 4.Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-33
- 5.Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al.Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997; 337: 1641-7.
- 6.Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene:results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigators. JAMA 1999; 282: 637-45
- 7.Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1997;177:1458-64.
- 8.Gezer A, Şentürk LM, Ertüngealp E. Menopoz ve postmenopoz. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A , editörler. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi 2004, Ankara;103: 1163-1180.
- 9.Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July 2001. Menopause 2001: 8; 402-407

10. Willett W, Stampfer MJ, Bain J, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, Cramer D, Hennekens CH. Cigarette smoking, relative weight and menopause, *Am J Epidemiol* 1983; 117; 651
11. Midget AS, Baron JA. Cigarette smoking and the risk of natural menopause. *Epidemiology*, 1990; 1:474
12. Torgerson DJ, Avenell A, Russell IT, Reid DM. Factors associated with onset of menopause in women aged 45-49. *Maturitas*, 1994; 19: 83
13. Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset. *Maturitas*, 1997; 26;21
14. Cramer DW, Xu H, Harlow BH. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril*, 1995; 64; 740
15. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas*, 1992; 14; 103
16. van Noord PAH, Dubas JS, Dorland M, Boersma H, te Velde E. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity and lifestyle factors. *Fertil Steril*, 1997; 68;95
17. MacMahon B, Worcester J. Age at menopause U.S. 1960-62. *Vital Health Stat*, 1966: 19;1
18. Baird DD, Tylavsky FA, Anderson JJB. Do vegetarians have earlier menopause? *Am J Epidemiol Proceedings of the Society of Epidemiologic Research*, 1988:907
19. Gonzales GF, Villena A. Age at menopause in Central Andean Peruvian women. *Menopause*, 1997; 4;32
20. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril*, 1987;47;94

21. Derksen JGM, Brömann HAM, Wiegerinck MAHM, Vader HL, Heintz HPM. The effect of hysterectomy nad endometrial ablation on follicle stimulating hormone (FSH) levels in up to 1 year after surgery. *Maturitas*, 1998; 29:133
22. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Menopause and the Perimenopausal Transition. in *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (eds) L Speroff, RH Glass, NG Kase. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore USA. 6th ed, 1999; 643-707
23. Kuiper G, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson J. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5925, 1996
24. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER- β identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Letters* 392:49, 1996
25. Oldenhave A, Jazmann LJB, Haspels AA, Everaerd WTAM,. Impact of climacteric on well-being. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772
26. Feldman BM, Voda A, Gronseth E, et al. The prevalence of hot flush and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurs Health* 1985; 8: 261-268
27. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynaecol* 1993; 168:824
28. Schiff I, Regestein Q, Tulchinsky D, Ryan KJ. Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal women. *JAMA* 1979; 242: 2405
29. Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, Irjala K, Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynaecol* 1998; 178: 1002
30. Aylward M. Estrogens, plasma tryptophan levels in perimenopausal patients. The management of menopause and postmenopausal years. Campbell S (eds): Baltimore, University Park Press, 1980; 135-147

- 31.Henderson V, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter G. Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer disease cases and non-demented control subjects. *Arch Neurol* 1994;51: 896
- 32.Scheineder LS, Farlow MR, Henderson VW, Pogoda J. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurol* 1996; 46: 1580
- 33.Resnick SM, Metter EJ, Zonderman AB. Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory. A possible protective effect. *Neurology*, 1997; 49: 1491
- 34.Jacobs DM, Tang MX, Stern Y, Sano M, Marder K, Bell KL, Schofield P, Dooneief G, Gurland B, Mayeux R. Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology* 1998; 50:368.
- 35.Ünlü C, Yakın K. Hormon Replasman Tedavisinde Androjenler ve Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (editörler), Menopoz ve Osteoporoz, Ulusal Menopoz Derneği, İstanbul 2000;12:179-201
- 36.Howell A. Antiestrogens. Future prospects . *Oncology*, 1997; 59-64
- 37.Yang NN, Hardikar S, Kim J, Sato M. Raloxifene, an 'anti-estrogen', stimulates the effects of estrogen on inhibiting bone resorption through regulating TGF β -3 expression in bone. *J Bone Miner Res* 1993; 8(Suppl 1): S118.Abstract 7.
- 38.Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 β -estradiol and raloxifene. *Science* 1996; 273: 1222-1225
- 39.Balfour JA, Goa KL. Raloxifene. *Drugs & Aging* 1998; 12 (4): 335-341
- 40.Knadler MP, Lantz RJ, Gillespie TA et al. The disposition and metabolism of 14C-labeled raloxifene in humans. *Pharms Res*, 1995; 12(suppl) : 372. Abstract

- 41.Ni L, Allerheiligen SRB, Basson R. Pharmacokinetics of raloxifene in men and postmenopausal women volunteers. *Pharm Res* 1996; 13: 430
- 42.Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Mitlak BH. A controlled trial of raloxifene HCL: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 835-842
- 43.Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7
- 44.Tuncel E. Temel Tanı Yöntemleri-Ultrasonografi. *Klinik Radyoloji*. Güneş&Nobel, Bursa 1994:72-88
- 45.Oyar O. Ultrasonografi Fiziği-Doppler Ultrasonografi. *Radyolojide Temel Fizik Kavramlar Nobel* 1998:233-243
- 46.Harman C. Doppler ultrasonography. *Sonography in obstetrics and gynecology: principles and practise*. (eds) Fleischer AC, et al . Simon & Shuster Company, 1996:223-246
- 47.Kremkau FW. *Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1993: 240-149
- 48.Stuart B, Drumm J, Fitzgerald DE, et al. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy *Br J Gynaecol* 1980; 87: 780-785
- 49.Gosling R, King D. *Ultrasonic Angiography*. In: Hascus AW, Adamson L, eds. *Arteries and Veins*, Edinburg: Churchill Livingstone;1975: 61-98
- 50.Pourcelot L. Applications cliniquesde l'examen Doppler transcutane. In: Pourcelot L, ed : *Seminaire INSERM*. Paris: editions INSERM; 1974: 213-240

51. Ford SP, Chenault, JR, Echterncamp SE. Uterine blood flow of cows during estrous cycle and early pregnancy: effect of the conceptus on the uterine blood supply. *J Reprod Fertil* 1979;56:53-58
52. Henricks DM; Guthrie HD, Handlin DL. Plasma estrogen, progesterone and luteinizing hormone levels during estrous cycle in pigs. *Biol Reprod* 1975;6:210-216
53. Yuthasastrakosol P, Palmer WM, Howland BE. Luteinizing hormone, oestrogen and progesterone levels in periferal serum of anoestrous and cyclic ewes as determined by radioimmunosay. *J Reprod Fertil* 1975;43:57-62
54. Dickson WM, Bosc MJ, Locatelli A. Effect of estrogen and progesterone on uterine blood flow in castrate sows. *Am J Physiol* 1969;217:1431-1437
55. Ford SP, Reynolds LP. Role of adrenergic receptors in mediating estradiol-17 beta stimulated increases in uterine blood flow of cows. *J Anim Sci* 1983;57:665-669
56. Killam AP, Rosenfeld C, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. Effect of estrogen on the uterine blood flow in oophorectimized ewes. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115: 1045-1050
57. Caton D, Abrams RM, Clapp JF, Barron D. The effect of exogenous progesterone on the rate of blood flow of the uterus of ovariectomized sheep. *Q J Exp Physiol* 1974; 59: 231
58. Resnik R, Brink GW, Plumer MH. The effect of progesterone on estrogen-induced uterine blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128: 251-255
59. Ford SP, Weber LJ, Stormshak F. In vitro response of ovine and bovine uterine arteries to prostaglandin $F_{2\alpha}$ and periarterial sympathetic nerve stimulation. *Biol Reprod* 1976;15: 58-64
60. Ford SP, Weber LJ, Stormshak F. Role of estradiol 17β and progesterone in in regulating constriction of ovine arteries. *Biol Reprod* 1977; 17: 480-486

61. Ford SP, Reynolds LP, Farley DB, Bhatnagar RK, van Orden DE. Interaction of ovarian steroids and periarterial alpha-1-adrenergic receptors in altering uterine blood flow during the estrous cycle of gilts. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 5: 480-484
62. De Ziegler D, Bessis R, Frydman R. Vascular resistance uterine arteries : physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 1991;55:775-779
63. Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine arteries in spontaneous ovarian cycles. *Hum Reprod* 1988; 3: 721-725
64. Perrot-Applanat M, Groyer-Picard MT, Garcia E, Lorenzo F, Milgron E. Immuno cytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology* 1988;123:1511-9
65. 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
66. Lantta M, Karkkainen J, Lehtovirta P. Progesterone and estradiol receptors in the cytosol of the human uterine artery. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:627-33
67. Tinkanen H, Kujansuun E, Laippala P. The association between hormonal levels and vascular resistance in uterine and ovarian arteries in spontaneous menstrual cycles -a Doppler ultrasound study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975;74:297-301
68. Sarrel PM. Ovarian hormones and circulation. *Maturitas* 1990;297-298
69. Hillard TC, Bourne T, Whitehead MI, Cryford TB, Collins WP, Campbell S. Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil Steril* 1992; 58: 959-969
70. Resnik R. The effect of progesterone on estrogen induced uterine blood flow. *Gynecol Invest* 1976;128: 251-254

71. Kupesic S, Kurjak A, Babic MM. Uterine and ovarian perfusion changes from reproductive maturity to menopause. *ACDS* 1996; 12: 79-87
72. Weiner Z, Beck D, Rottem S, et al. Uterine artery flow velocity waveforms and color flow imaging in women with perimenopausal and postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:116-119
73. Bourne T, Campbell S, Steer C, et al. Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis: A preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 253-259
74. Gull B, Karlsson B, Milsom I, et al. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1995
75. Campbell S, Bourne T, Crayford T, et al. The early detection and assessment of endometrial cancer by transvaginal color Doppler ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;49: 44-45
76. Copeland LJ. Embryology of the female genital tract and gonads. In: *Textbook of Gynecology*. Saunders W.B. 2nd ed. 2000:3-15
77. Snell RS. Pelvic walls. In: *Clinical Anatomy*. Little, Brown and Comp. 5th ed. 1995:275-302
78. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1458-64.
79. Fleischer AC, Appelbaum MI, Parsons AK. Transvaginal sonography of the normal endometrium. In: Fleischer AC, Kurjak A, Granberg S, editors. *Ultrasound and the endometrium*. New York: Parthenon, 1997: 1-15.
80. Osmers R. Transvaginal sonography in endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992 ;2: 2-3.

81. Parson AK. Evaluation of postmenopausal endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:295-300.
82. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding.-a nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-94.
83. van den Bosch T, Vandendael A, van Schoubroeck D, Wranz PA, Lombard CJ. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of the endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995;85:349-52.
84. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-97.
85. G.D. de Azevedo, M.F.M. do Prado, Ferriani FA, R.M. dos Reis, Berezowski AT, Ribeiro TF, Silva E, T.M. de Oliveria Maranhao, M.F.S. de Sa. Raloxifene therapy does not effect uterine blood flow in postmenopausal women: a transvaginal Doppler study. *Maturitas* 2004;47:195-200.
86. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000;95:95-103.
87. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO. Effects of tamoxifene on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:1318-1321.
88. Schwartz LB, Snyder J, Horan C, Porges RF, Nachtigall le, Goldstein SR. The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:48-53.

89. Mourits MJ, van der Zee AG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, de Vries EG. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999;73:21-6.
90. Vyas S, Gangar K. Postmenopausal oestrogens and arteries. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 102:942-6.
91. Mendelshon ME, Karas RH. Estrogen and the blood vessel wall. *Cur Opin Cardiol* 1994 9:619-26.
92. Mikkola T, Turunen P, Avela K, Orpana A, Viinika L, Ylikorkala O. 17 beta-estradiol stimulates prostacyclin, but not endothelin-1, production in human vascular endothelial cells *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1832-6.
93. Jiang C, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Acute effect of 17 beta-estradiol on rabbit coronary artery contractile responses to endothelin-1. *Am J physiol* 1992; 263 : (1 pt 2) : H271-275.
94. Weiner CP, Lisasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide syntheses by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 91:5212-6.
95. Stice SL, Ford SP, Rosaazza JP, Van Orden DE. Role of 4-hydroxylated estradiol in reducing calcium uptake of uterine arterial smooth muscle cells through potential-sensitive channels. *Biol Reprod* 1987;36:361-8.
96. Gangar KF, Vyas S, Whitehead MI, Crook D, Meier H, Campbell S. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991;338:839-842.
97. Penotti M, Nencioni T, Gabrielli L, Farina M, Castiglioni E, Polvani F. Blood flow variations in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1226-32.

98. Penotti M, Sironi L, Miglierina L, Farina M, Barletta L, Gabrielli L, et al. The effect of tamoxifen and transdermal 17 β -estradiol on cerebral arterial vessels: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:801-5
99. Bourne T, Hillard T, Whitehead M, Crook D, Campbell S. Oestrogen, arterial status, and postmenopausal women. *Lancet*. 1990;162:148-54
100. Miller VM, Vanhoutte PM. Progesterone and modulation of endothelium-dependent responses in canine coronary arteries. *Am J Physiology* 1991;261:R1022-R1027
101. Williams JK, Honore EK, Washburn SA, Clarkson TB. Effects on hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1757-1761
102. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function. *Circulation* 1998;97:1234-1238
103. Wolf PH, Madans JH, Finucane FF, Higgins M, Kleinman JC. Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal women who use hormones: evidence from a national cohort. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:489-94
104. Harris T, Genant HK, Baylink DJ, et al. The effects of estrone on spinal bone density of postmenopausal women. *Am J Intern Med* 1991;151:1980-4
105. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegy A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Pentti R, Harper KD. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) trial *JAMA* 2002;287:847-857
106. Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, Chiaretti M, Arduini D, Romanini C. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. *Ultrasound Obstet Gynecol*

1995;6:435-42

107.Achiron R, Lipitz S, Frenkel Y, Mashiach S. Endometrial blood flow response to estrogen replacement therapy and tamoxifen in asymptomatic, postmenopausal women: a transvaginal Doppler study. *Ultrasonid Obstet Gynecol* 1995;5:411-4

108.Post MS, van der Mooren MJ, van Baal WM, Neele SJM, Netelenbos JC, Kenemans P. Raloxifene reduces impedance to flow within the uterine artery in early postmenopausal women: a 2-year randomized, placebo-controlled, comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:557-62

109.Fugere P, Scheele WH, Shah A, Strack TR, Glant MD, Jolly E. Uterine effects of raloxifene in comparison with continuous-combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:568-574