

## DOĞAL MENOPOZDA HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN RENAL ARTER DOPPLER İNDEKSLERİNE ETKİSİ: ÖN ÇALIŞMASI

Aykan YÜCEL\*, Simay Altan KARA \*\*, Volkan NOYAN\*, Nevin SAGSÖZ\*, Aylin Pelin ÇİL\*

\* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kırıkkale

\*\* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

### ÖZET

**Objektif:** Bu çalışmanın amacı doğal menopozdaki hastalarda üç farklı hormon replasman tedavisinin (HRT) renal damarlar üzerine etkisini renal arter Doppler indeksleri ölçümü ile araştırmaktır.

**Planlama:** Otuz üç postmenapozal hastaya randomize olarak sırasıyla 0.625 mg konjuge equine östrojen (CEE) + 5 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) (Grup I), 2 mg estradiol valerat (Grup II) ya da 2.5 mg Tibolon (Grup III) başlandı. Tedavi başlamadan önce ve başlangıçtan 70 gün sonra her hastaya sol interlobar renal arter Doppleri yapıldı.

**Ortam:** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

**Değerlendirme parametreleri:** HRT başlangıç ve tedavi sonrasında interlobar renal arter Doppler indeksleri ölçümü

**Sonuç:** Toplam 33 hastadan grup I' den 11, grup II' den 7 ve grup III' den 9 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu 27 hastanın yaş ortalaması  $49.44 \pm 4.07$  idi. Tüm hastaların bazal pulsatilite (PI) ve resistivite indeks (RI) değerleri benzerdi. Yetmiş günlük tedavi sonrasında grup III' teki hastaların RI ( $p < 0.001$ ), grup II' deki hastaların RI ( $p = 0.047$ ) ve PI ( $p = 0.028$ ) değerlerinde anlamlı düşüş izlendi. Grup I' deki hastaların bazal ve tedavi sonrası RI ve PI değerlerinde ise anlamlı değişiklik olmadı.

**Yorum:** Az sayıda hastayla yapılmış olan bu çalışmanın sonuçları Tibolon ve estradiol valerat' in renal kan akımı üzerine olumlu etkileri olabileceği ve östrojenle kombine kullanıldığında MPA' nın östrojenin vasküler etkilerini azaltıcı etki yaratabileceğini düşündürmekte ise de, bu yargıyı destekleyecek iyi planlanmış daha fazla hastayla yapılmış, uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Hormon replasman tedavisi, pulsatil indeks, tibolon, renal doppler, resistivite indeks

### SUMMARY

#### Effects of hormone replacement therapy on renal artery Doppler indices in women with natural menopause

**Objective:** The aim of our study was to evaluate the effects of three different hormone replacement therapy (HRT) regimens on renal vasculature determined by renal artery Doppler ultrasonography indices in natural menopause.

**Design:** Thirty three postmenopausal women were randomly assigned to receive 0.625 mg conjugated equine estrogen (CEE) + 5 mg medroxyprogesterone acetate (MPA) (Group I), 2 mg estradiol valerate (Group II) or 2.5 mg Tibolon (Group III), respectively. Doppler ultrasound of the left renal interlobar artery was performed for each patient before the beginning and after 70 days of each hormone replacement therapy (HRT).

**Yazışma Adresi:** Aykan Yücel, Çiğdem Mh. 357. Sk, Yurtkent Sitesi, A Blok, No:4/35 Ankara, 06530

Tel: (0312) 285 89 88

Faks: (0312) 295 99 54

e-mail: aykanyucel@gmail.com

Alındığı tarihi: 26. 09. 2006, revizyon istem tarihi: 17. 10. 2006, kabul tarihi: 19. 10. 2006

\*Bu çalışma, 7. Avrupa Menopoz Kongresi'nde(EMAS 2006) abstract olarak kabul edilmiştir.

**Setting:** Kırıkkale University, School of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, and Department of Radiology, Kırıkkale, Turkey.

**Main outcome measures:** Renal interlobar artery Doppler indices before and after therapy.

**Results:** Of the thirty three patients, there were 11, 7 and 9 patients who completed the study in group I, II and III, respectively. The mean age of 27 patients who completed the study was  $49.44 \pm 4.07$ . The baseline pulsatility index (PI) and resistivity index (RI) values of the three groups were similar. After 70 days of treatment, there were statistically significant decrease in RI values of group III ( $p < 0.001$ ) and RI ( $p = 0.047$ ) and PI ( $p = 0.028$ ) values of group II while statistically significant change was not obtained in group I after treatment.

**Conclusion:** Although we may conclude from the results of this small sample sized study that tibolon and estradiol valerate may have favorable effects on renal blood flow and MPA combined with CEE may attenuate the estrogen-induced vascular effects in natural menopause, well designed studies with more patients and long term follow-up are needed to strengthen this judgment.

**Key words:** hormone replacement therapy; pulsatility index; tibolon, renal doppler; resistivity index

## GİRİŞ

Östrojenin özellikle üreme sistemi üzerine çok çeşitli etkileri vardır. Sistemik olarak verildiğinde, üreme sistemindeki dokulara kan akımını artırır. Kadınlarda serebral, tiroid, inferior vezikal, oftalmik, uterin ve renal arterlerdeki kan akımı seks hormonlarınca düzenlenir.

Östrojenin arterler üzerinde direkt vazodilatör bir etkiye sahiptir. Bu vazodilatör etki Doppler kan akım analizi ile saptanabilir. Östrojenin yolaçtığı kan akımı artışı esasen periferik vasküler rezistanstaki düşüğe bağlıdır. Postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisi, internal karotid, orta serebral, santral retinal, uterin, renal ve periferik damarlarda rezistansın azalmasına yolaçar. Rezistivite indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI), vasküler rezistans ve kompliyans ile ilişkilidir. Vasküler kompliyans, basınçtaki bir değişiklikte damar hacminde görülen değişiklikler ve RI'ni önemli ölçüde etkiler. Doppler sonografinin böbrekler gibi önemli organların vaskülarizasyon ve perfüzyonunun değerlendirilmesinde önemli yeri vardır. Noninvazif ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan renkli Doppler dupleks sonografinin geliştirilmesi, renal kan akımı velositesinin aralıksız ölçümünü olası kılmıştır. Doppler velosimetrisi, vasküler impedansa dayanan noninvazif bir tekniktir, rezistans indekslerinin saptanması ile renal perfüzyon hakkında bilgi sağlar ve vasküler haritayı ortaya koyar. Bu yöntemle sadece renovasküler hipertansiyonun tanısı konulmaz, aynı zamanda renal arteriolar değişiklikler de saptanır.

Bu çalışmanın amacı, doğal menopozda üç farklı

hormon replasman tedavisi (HRT) rejiminin renal vasküler yapı üzerine olan etkilerinin, renal arter Doppler ultrasonografisiyle ölçülecek indeksler (PI ve RI) aracılığı ile belirlenmesidir.

## MATERYAL VE METOD

Üç farklı HRT rejiminin renal interlobar arter indeksleri üzerine etkisini karşılaştırmak için, vazomotor semptomu olan, 60 yaşından daha genç ya da 10 yıldan daha az süredir menopozda olan kadınlar çalışmaya dahil edildiler. Menopoz tanısı, hasta bir yıldır menstrüasyon görmediğinde ya da serum follikül-stimulan hormon (FSH) seviyesi 40 IU/L'in üzerinde olduğunda konuldu. HRT için kontrendikasyonu olmayan hastalar (tanısı konulmamış uterin kanama, aktif tromboflebit, şimdiki safra kesesi hastalığı, karaciğer hastalığı, meme kanseri öyküsü ve yineleyen tromboflebit ya da tromboembolik hastalık öyküsü) çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Hariç tutulma kriterleri olarak şunlar alındı: pelvik cerrahi öyküsü, renal patoloji, sistemik hastalık (hipertansiyon, diyabet mellitus, kardiyovasküler hastalık, hiperkolestrolemi ve hipertrigliseridemi), daha önce HRT kullanımı öyküsü ve sigara içme. Araştırma başında ve önceki 6 ay boyunca hastalardan hiçbiri herhangi bir ilaç kullanmıyordu.

Otuzüç hasta aşağıdaki HRT rejimlerinden birini almak üzere randomize olarak üç gruba ayrıldılar. İlk ondört tablet 0.625 mg konjuge equine östrojen

(CEE) ve sonraki 14 tablet 0.625 mg CEE + 5 mg Medroxyprogesterone acetate (MPA) (Grup I) (Premelle® cycle 5 mg, Wyeth), 2 mg estradiol valerate (ilk 70 tablet) ve 2 mg estradiol valerate + 20 mg MPA (sonraki 14 tablet) (Grup II) (Divitren®, Orion-Abdi İbrahim), 2.5 mg Tibolon (Grup III) (Livial®, Organon). Renal interlobar arterlerin Doppler ultrason değerlendirmeleri, tedavi başlamadan önce ve tedavinin 70.gününde yapıldı. Çalışmada amaç, estradiol valerat rejiminin etkilerini tibolon ve CEE + MPA ile karşılaştırmaktır. Divitren® cycle tedavisinin ilk 70 tableti 2 mg estradiol valerate içerdiğinden Doppler ultrason değerlendirmeleri tedavi rejiminin 70.gününde yapıldı. Tedavinin 70.gününde izleme gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldılar.

Doppler ultrasonografik değerlendirme bir gecelik açlık sonrası yapıldı. Muayene odası sessizdi ve oda ısısı 20-24°C idi. Tüm hastalar değerlendirmeden önce 30 dakika dinlendiler, muayeneden 24 saat önce aşırı egzersiz, alkol, kafein içeren içeceklerden kaçındılar. Muayene sırasında dinlenme süreci sonrası hastalar supin pozisyonda değerlendirildiler. Brakial sistolik ve diyastolik kan basınçları ve kalp hızı tüm sonografik değerlendirmelerden önce ve sonra ölçüldü.

Doppler ultrason değerlendirmeleri, 2.0 ile 5.0-MHz'lik transabdominal konveks probu olan bir renkli Doppler tarayıcı (Aplio 80, Toshiba, Japonya) ile yapıldı. Tüm muayeneler, HRT kullanımı açısından kör olan aynı deneyimli radyolog tarafından yapıldı. Hastalar muayene sırasında supin ya da deku-bit pozisyondaydılar. Örneklem sırasında renal interlobar arterin orta kısmı hedeflendi. İnsonasyon açısı düzeltildi ve her zaman 30-60°C arasında tutuldu. Tüm hastalardaki Doppler muayenelerinde sol taraftaki böbrek kullanıldı. Tamamlanmış siklularda en az 5 Doppler dalga formunun maksimum frekans yapısı manuel yolla çizilerek zirve sistolik, ortalama ve diyastol sonu velositeler ölçüldü. RI, zirve sistolik ve diyastol sonu değerleri arasındaki farkın zirve sistolik ölçümüne bölünmesi ile hesaplandı (RI = zirve sistolik velosite – diyastol sonu velosite/ zirve sistolik velosite). PI, zirve sistolik ve diyastol sonu velosite değerleri arasındaki farkın ortalama velosite ölçümüne bölünmesi ile hesaplandı (PI = zirve sistolik velosite-diyastol sonu velosite/ortalama velosite).

Sonuçlar ortalama değer ± standart deviasyon olarak ifade edildi. Dağılımın normalitesi, Shapiro-Wilk

istatistiği uygulanarak belirlendi. One-Way ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri grupları karşılaştırmak amacıyla kullanıldı. Wilcoxon signed rank test ve Paired-samples t-test, tek bir grup için iki değer arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında kullanıldı. Anlamli p değeri olarak <0.05 kabul edildi. Tüm istatistiki analizler, Statistical Package for Social Sciences versiyon 11.0 (SPSS Inc.'Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

## SONUÇLAR

Otuzüç hasta, randomize olarak üç gruba ayrıldı. Ancak Grup II'den 4 hasta ve Grup III'den 2 hasta tedavilerinin 70.günündeki izlem vizitine gelmedikleri için çalışmadan çıkarıldılar. Çalışmayı tamamlayan 27 postmenopozal kadının ortalama yaşı 49.44 ± 4.07 idi. Çalışmayı tamamlayan hasta sayısı grup I, II ve III'de sırasıyla 11, 7 ve 9 idi. Demografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı istatistiki fark yoktu. Yine; her 3 grupta çalışılan hemoglobin, kreatinin, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı ve tedavi öncesi ölçülen PI ve RI değerleri açısından gruplar arasında anlamlı istatistiki fark yoktu (Tablo I). Çalışma sırasında nabız hızında ya da sistolik ve diyastolik kan basınçlarında önemli değişiklikler görülmedi.

**Tablo I: Hasta özellikleri**

|                           | Grup I<br>(n=11) | Grup II<br>(n=7) | Grup III<br>(n=9) | p  |
|---------------------------|------------------|------------------|-------------------|----|
| Yaş                       | 47,733,07        | 49,432,37        | 51,565,36         | NS |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )  | 29,483,06        | 29,903,62        | 29,244,76         | NS |
| Gravidite                 | 3,642,80         | 3,572,30         | 5,442,60          | NS |
| Parite                    | 2,181,25         | 2,571,40         | 4,002,18          | NS |
| Menopoz süresi (yıl)      | 3,092,17         | 2,860,90         | 4,393,69          | NS |
| Hemoglobin (g/dL)         | 12,981,12        | 12,391,11        | 13,300,87         | NS |
| Kreatinin (mg/dl)         | 0,820,08         | 0,900,12         | 0,880,12          | NS |
| Kan Basıncı (mmHg)        |                  |                  |                   |    |
| Sistolik                  | 125,456,88       | 125,719,76       | 123,891,94        | NS |
| Diyastolik                | 81,364,52        | 79,295,35        | 80,004,33         | NS |
| Kalp Hızı (dakikada vuru) | 79,367,65        | 75,577,79        | 75,565,96         | NS |

Tablo II, farklı HRT rejimleri sonrası ortalama PI ve RI değerlerini göstermektedir. Grup I'de tedaviden önce ve 70 gün sonraki ortalama PI ve RI değerleri farklı değildi. Grup III'de tedavinin 70.günündeki ortalama PI ve RI değerleri azaldı, ancak; sadece RI'daki azalma istatistiki olarak anlamlı idi (p<0.001) (Şekil 1.). Grup II'de ortalama RI (p=0.047) ve PI (p=0.028) değerleri 70 günlük östadiol valerate tedavisi sonrası anlamlı şekilde azaldı (Şekil 2.- 3.).

**Tablo II:** Doğal menopozda farklı hormon replasman uygulamalarından sonra Pulsatilité ve resistivité indeksleri

|                   | Grup I<br>(n=11) | Grup II<br>(n=7)      | Grup III<br>(n=9)     | p  |
|-------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|----|
| PI-0 <sup>d</sup> | 1,030,16         | 0,970,06 <sup>b</sup> | 1,040,13              | NS |
| PI-1 <sup>e</sup> | 0,910,21         | 0,870,11 <sup>b</sup> | 0,940,06              | NS |
| RI-0 <sup>f</sup> | 0,610,05         | 0,600,03 <sup>c</sup> | 0,630,03 <sup>a</sup> | NS |
| RI-1 <sup>g</sup> | 0,620,11         | 0,560,04 <sup>c</sup> | 0,590,03 <sup>a</sup> | NS |

a p=0,001

b p=0,028

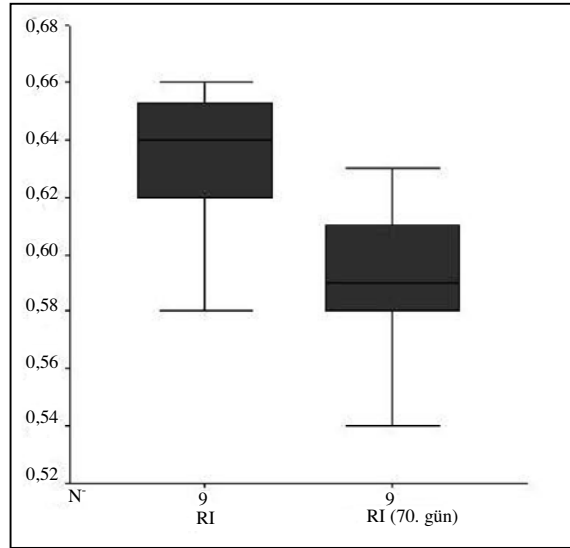
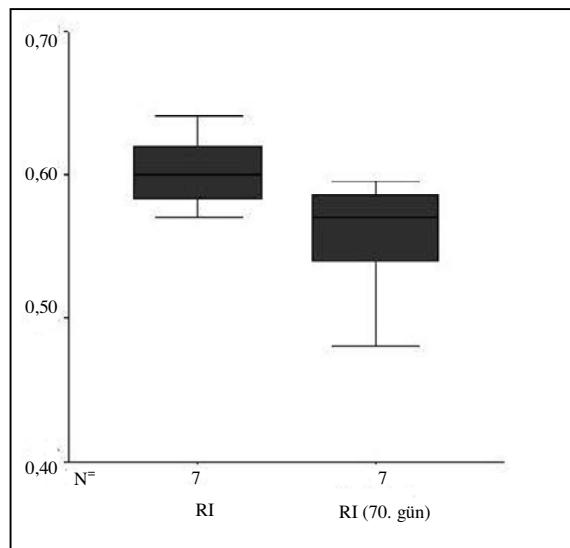
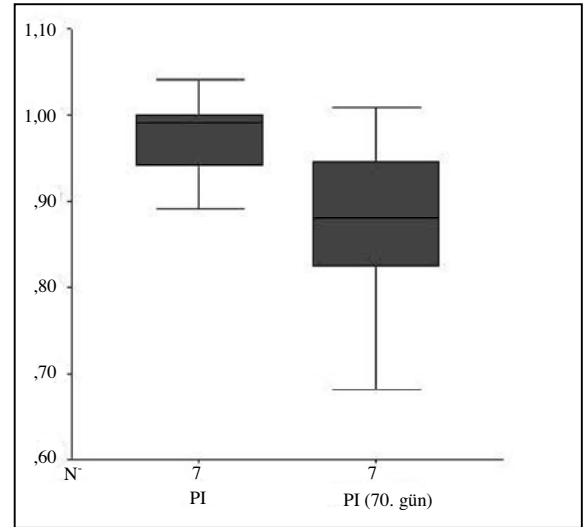
c p=0,047

d İlk pulsatilité indeks değeri

e 70 gün tedavi sonrası pulsatilité indeks değeri

f İlk resistivité indeks değeri

g 70 gün tedavi sonrası resistivité indeks değeri

**Şekil 1:** 70 günlük tibolon tedavisi doğal menopozda renal resistivité indeks değerlerini anlamlı şekilde azalttı (p=0.001)**Şekil 2:** 70 günlük estradiol valerate tedavisi doğal menopozda renal resistivité indeks değerlerini anlamlı şekilde azalttı (p=0.047)**Şekil 3:** 70 günlük estradiol valerate tedavisi doğal menopozda renal pulsatilité indeks değerlerini anlamlı şekilde azalttı (p=0.028)

## TARTIŞMA

Östrojen replasmanı damar duvarı üzerinde etkili olur ve vazodilasyona yolaçar. Arterlerdeki östrojen kaynaklı vazodilasyon, endotele ve nitrik oksid varlığına bağlıdır. Östrojen aynı zamanda direkt olarak arteriyel miyosit relaksasyonunu uyurabilir ve humoral vazodilatörlerin üretimini artırabilirler.

Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda östrojenin serebral damarlar üzerine olan vazodilatör etkisi doğrulanmıştır. HRT alan erken postmenopozal kadınlarda serebral damarlardaki PI değerlerinde hızlı azalma bildirilmiştir. Lau ve arkadaşları cerrahi menopozda oral östrojen tedavisinin, progesteron eklense de eklenmese de, periferik arterlerde PI değerlerinde önemli azalmalara yolaçtığını göstermişlerdir. E2 seviyesinin PI değeri ile negatif korrele olduğunu vurgulamışlardır.

Mihmanlı ve arkadaşları, cerrahi menopozda östrojen replasmanının etkilerini araştırmak için total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomiden önce ve 2 yıl sonra, abdominal aortadan çıktığı noktada renal arter PI'lerini değerlendirdiler. Östrojen tedavisi almayan hastalarda renal arter PI'leri artarken östrojen replasmanı alan gruptaki renal arter PI'leri aynı kaldı. Örneklem noktasının distalindeki kan akımına impedansı gösteren PI ve RI değerleri, periferik vasküler rezistansın indirekt ölçümleridir. Daha düşük PI ve RI değerleri, daha düşük periferik rezistans ve daha yüksek kan akımı anlamına gelir.

Vasküler kompliyans, bir damarın esneyebilme yeteneğinden oluşur, yaşla azalır ve östrojen tedavisi ile artar<sup>(17)</sup>. Bununla birlikte; RI'daki yaşa bağımlı artış, azalmış vasküler kompliyansa bağlı olabilir. Menopoz süresinin uzaması ile PI değerleri artar ve bu da arteryel kompliyansdaki azalmanın sonucu olarak kan akımında bir azalmayı işaret eder. Östrojen tedavisi ile yükselmiş PI değerleri azalır ve arteryel kompliyansda önemli bir düzelme elde edilir.

Bu çalışmada, 70 günlük tibolon tedavisi sonrasında sol interlobar arterlerdeki PI ve RI değerlerinde istatistik olarak anlamlı azalma görüldü ( $p<0.001$ ). Tibolonun renal arter Doppler indeksleri üzerine etkilerini değerlendiren başka bir çalışma yoktur. Bununla birlikte; birkaç çalışmada menopozda tibolon kullanımı ile görülen vasküler değişiklikler araştırılmıştır<sup>(19-22)</sup>. Botsis ve arkadaşları, tibolonun endometrial kan akımı rezistansı üzerine zayıf bir östrojenik etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Battaglia ve arkadaşları, tibolon tedavisi sırasında azalmış impedansa bağlı olarak uterin, internal karotid ve oftalmik arterlerdeki PI değerlerinde önemli azalmalar olduğunu göstermişlerdir. Grinbaum ve arkadaşları, tibolonun ana karotid arterdeki PI varyansı üzerine önemi etkisinin olmadığını, bununla birlikte 6 aylık tibolon kullanımı sonrası radyal ve popliteal arterlerde resistansın düştüğünü, ancak tedavi kesildikten bir ay sonra tedavi öncesi değerlere dönüldüğünü bildirmişlerdir. Doren ve arkadaşları, doğal menopozda tibolonun, devamlı kombine HRT kullanımında olduğu gibi uterin arterlerde kan akımına impedansı azaltmadığını göstermişlerdir.

Bu çalışma, doğal menopozda farklı hormon replasman tedavisi tiplerinin renal arter Doppler indeksleri üzerine etkilerini belirleyen ilk çalışmadır. Doğal menopozda CEE+MPA tedavisi sonucunda Doppler indekslerinde değişiklik görülmezken, tibolon ve sadece östradiol tedavisi sonrası renal interlobar arter RI değerlerinde bir azalma oldu. Bu farklılık, progestinlerin östrojen kaynaklı vazodilasyon üzerine olası attenüe edici etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Exacoustos ve arkadaşları, siklik ardışık HRT (transdermal E2, 1-21. günler; ve didrogesteron, 12-24.günler) verdikleri 40 postmenozal kadında siklusun farklı evrelerinde uterin arterlerde Doppler akım impedans parametrelerinde fark bulmadılar ve didrogesteronun östrojenin uterin arterler üzerindeki vazodilatör etkisi üzerine önemli etkisi olmadığı sonucuna vardılar.

Jarvela ve arkadaşları, postmenopozal östradiol tedavisi ile uterin arterlerde sağlanan vazodilatör etkinin devamlı intrauterin levonorgestrel salınımı ile kalktığını vurguladılar.

Hillard ve arkadaşları, 20 postmenopozal kadını 2 siklus boyunca transdermal E2 ve beraberinde norethindrone asetat ya da medroksiprogesteron asetat ile tedavi ettiler. Transdermal E2 uterin arter PI'ni azalttı, ve bu etki progesteron eklendiğinde kısmi olarak antagonize oldu. Eklenen 2 progesteron arasında etki açısından fark görülmedi. Hillard ve arkadaşları, progesteronların PI'daki östradiol kaynaklı azalma üzerine olumsuz etkilerinin kısmi ve kısa süreli olduğu sonucuna vardılar.

Ozsener ve arkadaşları, postmenopozal kadınlarda mikronize 17-beta estradiol ile norethisterone tedavisinin renal arterdeki östrojen kaynaklı PI değişikliklerini etkilemiş olabileceğini ileri sürdüler. Doğal ve sentetik progesteronların vazoaaktif kapasitelerinin farklılığı çalışmalarla ortaya konulmuştur. Sentetik progestinlerin oral yolla ardışık ya da intrauterin yolla devamlı verilmesi ile östrojenin uterin arterler üzerindeki vazodilatör etkisi antagonize olurken, doğal progesteronların vajinal yolla ardışık verilmesi ve didrogesteronun östrojenin uterin arterlerdeki vazodilatör etkisi üzerine önemli değişiklik yapmadığı bildirilmiştir. Ooferektomize cynomolgus maymunlarında sentetik progestin eklenmesi ile endotel aracılıklı arteryel vazodilasyonun azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, progesteronların östrojenleri antagonize edici etkisi, progesteronun tipi, dozu ve eklenme süresi gibi faktörlere bağlı olabilir.

De Ziegler ve arkadaşları sadece E2 alan postmenopozal kadınlarda uterin arter pulsatilite indeksinde görülen azalma üzerine oral dışı yolla siklik olarak verilen nomegestrol asetatın etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Endojen progesteron, oral dışı yolla verilen progesteron ve nomegestrol asetat gibi progestinler östrojenlerin vazodilatif özellikleri ile etkileşmez. Buna karşın; norethindrone ya da MPA gibi progesteronlar, östrojenlerin vazoaaktif özelliklerini kısmen antagonize eder.

Bu çalışmanın zayıf yönleri, örneklem boyutunun küçük olması ve izlem süresinin kısalığıdır. Progesteronların tipine, dozuna ve maruziyet süresine bağlı olarak östrojenle indüklenen damar değişiklikleri üzerine etkisinin olup olmadığı saptanmalıdır. Farklı tipte ve dozda progestinlerin östrojene bağlı renal

vasküler değişiklikler üzerindeki rolünü araştıran iyi tasarlanmış, karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.

Bu küçük örneklemlerle çalışmadan doğal menopozda, tibolon ve estradiol valeratin renal kan akımı üzerine olumlu etkileri olabileceği ve MPA ile kombine edilen CEE'in östrojenin indüklediği damarsal etkileri attenüe edebileceği sonucunu çıkarabiliriz. Bununla birlikte; bu yargıyı güçlendirmek için hasta sayısının fazla olduğu ve izlem süresi uzun olan daha iyi planlanmış çalışmalara gereksinim vardır.

### KAYNAKLAR

- Rosenfeld CR, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. Effect of estradiol-17, on the magnitude and distribution of uterine blood flow in nonpregnant, oophorectomized ewes. *Pediatr Res* 1973;7 (3):139-48.
- Bekavac I, Kupesic S, Mihaljevic D, Kurjak A. Vascular Impedance of Uterine, Inferior Vesicle, and Ophthalmic Arteries in Postmenopausal Women Receiving Hormonal Replacement Therapy: Comparative Doppler Study. *Croat Med J* 2000;41 (3):235-9.
- Chan ST, Brook F, Ahuja A, Brown B, Metreweli C. Relationship of thyroid blood flow to reproductive events in normal Chinese females. *Ultrasound Med Biol* 1999;25 (2):233-40.
- Krejza J, Siemkowicz J, Sawicka M, Szyrak A, Kochanowicz J, Mariak Z, et al. Oscillations of cerebrovascular resistance throughout the menstrual cycle in healthy women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22 (6):627-32.
- Mihmanli I, Mihmanli V, Kantarci F, Albayram MS, Atakir K, Cantasdemir M, et al. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on the pulsatility indices of hepatic and renal arteries. *J Ultrasound Med* 2002;21 (4):367-73.
- Lau TK, Wan D, Yim SF, Sanderson JE, Haines CJ. Prospective, randomized, controlled study of the effect of hormone replacement therapy on peripheral blood flow velocity in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998;70 (2):284-8.
- Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Crook D, Meire H, Campbell S. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991;338 (8771): 839-42.
- 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 (5):1226-32.
- Exacoustos C, Lello S, Caporale E, Minghetti MC, Angelozzi D, Arduini D, et al. Monitoring of hormone replacement therapy in postmenopausal women by transvaginal sonography and color flow doppler: study in different phases of sequential therapy. *Fertil Steril* 1999;71 (3):536-43.
- Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999;211 (2):411-7.
- Pourcelot L. [Indications of Doppler's ultrasonography in the study of peripheral vessels]. *Rev Prat* 1975;25(59):4671-80.
- Imuta N, Kinoshita N, Etani H, Yagita Y, Nukada T. The reproducibility of color Doppler duplex sonography in the measurement of renal arterial blood velocity. *Ultrasound Med Biol* 1997;23(6): 813-9.
- Dib FR, Duarte G, Sala MM, Ferriani RA, Berezowski AT. Prospective evaluation of renal artery resistance and pulsatility indices in normal pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(5):515-9.
- Bernardi D, Ferreri A, Bartoli P, Ieri A, Lo Russo P, Teloni P, et al. Use of Doppler flow velocity waveform analysis in detection of initial diabetic microangiopathy. *Angiology* 1990;41(10): 877- 83.
- Collins P. Vascular aspects of oestrogen. *Maturitas* 1996;23 (2):217-26.
- Jarvela I, Raudaskoski T, Tekay A, Jouppila P. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the uterine artery pulsatility index in postmenopausal hormone replacement therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10 (5):350-5.
- Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, Mehra R, Christophidis N, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 1997;30 (2):350-6.
- Bude RO, DiPietro MA, Platt JF, Rubin JM, Miesowicz S, Lundquist C. Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology* 1992;184 (2):469-73.
- Botsis D, Kassanos D, Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Zourlas PA. A comparative study of an estradiol-releasing vaginal ring versus tibolone in postmenopausal women: a transvaginal color Doppler study. *Maturitas* 1997;27 (1):77-83.
- Battaglia C, Mancini F, Persico N, Penacchioni P, Regnani G, Volpe A, et al. Tibolone, oral or transdermal hormone replacement and colour Doppler analysis: a prospective, randomised pilot study. *Maturitas* 2004;48 (4):446-55.
- Grinbaum ML, de SFJA, Fernandes CE, de Azevedo LH. Evaluation of tibolone effect on arterial resistance in postmenopausal women. *Climacteric* 2003;6 (2):151-8.
- Doren M, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: Comparative study of tibolone and continuous combined estradiol

- and norethindrone acetate replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183 (3):575-582.
23. Hillard TC, Bourne TH, Whitehead MI, Crayford 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 (5):959-63.
24. Özsener S, Sagol S, Öztekin K, Bilgin O. The effect of continuous combined oral estradiol and norethisterone on the renal and internal carotid artery pulsatility indices in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;69 (3):281-2.
25. de Ziegler D, Bessis R, Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 1991;55 (4):775-9.
26. Williams JK, Kim YD, Adams MR, Chen MF, Myers AK, Ramwell PW. Effects of estrogen on cardiovascular responses of premenopausal monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271 (2):671-6.
27. de Ziegler D. Effect of progestins on vascular tone? *Fertil Steril* 1993;60 (3):590-2.
28. Steer CV, Campbell S, Pampiglione JS, Kingsland CR, Mason BA, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles. *Hum Reprod* 1990;5 (4):391-5.