

Asemptomatik Postmenopozal Kadınlarda Periferik Androjenlerin, Seks Hormonu Bağlayıcı Globülinin ve Vücut Kitle İndeksinin Ultrasonografide Endometrium Kalınlığına Etkileri

Dr. Haşım JAMAL (1), Doç. Dr. Halil SAYGILI, Doç. Dr. Süleyman E. AKHAN (1),
Dr. Altay KARTAL (1), Dr. Aynur BAYSOY (1)

ÖZET

Amaç: Asemptomatik, postmenopozal kadınlarda, transvaginal ultrasonografi ile endometrium kalınlığı taramasında, periferik androjenlerin, seks hormonu bağlayıcı globülinin (SHBG) ve vücut kitle indeksinin (BMİ) rolünü araştırmak.

Materyal ve Metod: En az bir yıldır adet görmeyen, doğal menopozda olan (FSH düzeyi 40 IU/ml ve üzerinde), sistemik herhangi bir hastalığı bulunmayan, sigara kullanmayan ve HRT almayan, toplam 63 olgu materyalimizi oluşturdu. Tüm hastalardan hormon profili (FSH, LH, E2, progesteron, prolaktin, total testosteron, serbest testosteron, androstenedion, DHEA-S ve SHBG) istendi, yaş, kilo ve boyları kaydedildi. BMİ: Kilo(kg)/ boy(m²) şeklinde hesaplandı. Endometrium kalınlığına göre olgular iki gruba ayrıldı: endometriumu 5mm ve daha ince olanlar 1. grup, 5mm'den daha kalın olanlar 2. grup olarak belirlendi.

Bulgular: Ortalama endometrial kalınlık 4.22±1.57mm olarak hesaplandı. BMİ ve endometrial kalınlık arasında pozitif (p: 0.04), SHBG ve BMİ arasında ise negatif korelasyon (p: 0.043) görüldü. Korelasyon analizinde SHBG ve endometrial kalınlık arasında zayıf negatif ilişki izlendi (p: 0.09). Ayrıca serbest testosteron ve BMİ arasında (r: 0.77; p: 0.0001) ve serbest testosteron ve endometrial kalınlık arasında (p: 0.486) (istatistiksel olarak anlamsız olmasına rağmen) korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda periferik androjenler, şişmanlık ve endometrial kalınlık ilişkisi üzerinde odaklandık. Yüksek testosteron düzeyleri saptanan obez postmenopozal kadınlarda daha kalın endometrium izledik. Bu nedenle, endometrial proliferatif hastalık gelişiminde androjenlerin de rolü olabilir sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Androjenler, Seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG), Vücut kitle indeksi (BMİ), Endometrial kalınlık, Postmenopoz, Sonografi

SUMMARY

The Influence of Peripheral Androgens, Sex Hormone Binding Globulin and Body Mass Index on the Endometrial Thickness on Ultrasonography in Asymptomatic Postmenopausal Women

Objective: To investigate the relationship between peripheral androgens, sex hormone binding globulin (SHBG), body mass index (BMI) and transvaginal ultrasonographic endometrial thickness in asymptomatic postmenopausal women.

Material and Method: Sixty three asymptomatic postmenopausal women having an amenorrhea period of at least one year and a clinical and hormonal diagnosis (FSH>40 UI/ml) of menopause enrolled to our study. The exclusion criteria were chronic or acute disease, postmenopausal hormone replacement therapy and cigarette smoking. All patients' hormone profile (FSH, LH, E2, progesterone, prolactin, total testosterone, free testosterone, androstenedione, DHEA-S and SHBG) was tested; height and weight was taken and BMI was calculated. According to the endometrial thickness the patients were divided into two groups: those with endometrial thickness of 5 mm or less (1st group) and those with endometrium thicker than 5 mm (2nd group).

Results: The mean endometrial thickness was 4.22±1.57mm. There was a positive correlation between BMI and endometrial thickness (p: 0.04) and negative one between SHBG and BMI (p: 0.043). The correlation analysis pointed out a weak negative relation between SHBG and endometrial thickness (p: 0.09). There was a correlation between bioavailable testosterone and body mass index (r: 0.77; p: 0.0001); and between bioavailable testosterone and endometrial thickness but was not statistically significant (p: 0.486).

Conclusion: Our research efforts have focused primarily on the relation between peripheral androgens, obesity and endometrial thickness. The high circulating levels of testosterone in obese women affected the endometrial thickness as higher levels were associated with thicker endometrium. Our study suggests that androgens may contribute to the development of endometrial proliferative diseases.

Key Words: Androgens, Sex hormone binding globulin (SHBG), Body mass index (BMI), Endometrial thickness, Postmenopause, Sonography

GİRİŞ

Postmenopozal dönemde overler ve adrenal glandlardan salgılanan östradiol (E2) ve östron (E1) miktarı yok denecek kadar azdır. Postmenopozdaki kadınlara yapılan oofektomi dolaşımdaki E1 ve E2 serum düzeylerinde hiç bir değişime yol açmazken testosteron düzeyinde anlamlı bir düşüşe neden olur (1).

Obezite endometrium kanseri için bir risk faktörüdür. Relatif risk, 10 ile 23 kg arasında fazlalığı olanlarda 3 kat daha fazlayken, 23 kg'ın üzerinde bu risk 10 kat artar. Bunun sebebi yağ dokusunda artmış olan androstenedionun östrona aromatisasyonu ve dolayısıyla artmış endometrial stimülasyona neden olması şeklinde açıklanabilir (2). Kadınlarda endojen ve eksojen östrojenin etkileri konusunda yeterli bilgi olmasına karşın androjenler ve bunların postmenopozal dönemdeki etkileri hakkında yeterli bilgi ve araştırma bulunmamaktadır. Postmenopozal kadınlarda meme kanserinin etiolojisinde testosteronun önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (3). Bu dönemde androjen metabolizmasında ortaya çıkan değişiklikler daha komplikedir. Testosteron düzeyinde azalma olmadığı birçok araştırmacı tarafından ispatlanmış, en önemli androjen kaynağı olarak overler gösterilmiştir (4, 5).

Teorik olarak postmenopozal dönemde overlerden ve adrenal bezlerden salgılanan androstenedion, periferik yağ dokusunda aromatisasyon ile östrona çevrilerek endometriumu etkiler. Ayrıca obezite, periferik yağ dokusundaki döngüyü uyararak, endometrium kalınlığını arttırır. Endometrium hiperplazisi saptanan hastalardan alınan kan örneklerinde androjen ve östrojen düzeyleri, hiperplazi saptanmayan olgulara göre daha fazladır. Bu bulgu endometrial hiperplazide androjenlerin de önemli olduğu görüşünü desteklemektedir (6).

Seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG), steroid hormonlarını bağlayan bir plazma glikoproteinidir ve bu hormonların transportundan sorumludur. Daha çok karaciğerde hepatositler tarafından sentezlenir, ayrıca meme, endometrium ve prostat gibi dokulardan da plazmaya salınır. Sentezi androjen ve östrojenin plazma konsantrasyonlarından etkilenir. Ayrıca tiroid hormonları ve insülin düzeyleri de plazma SHBG düzeyini etkiler. SHBG plazmada seks hormonlarından, özellikle de testosteron, dehidrotestosteron ve östradiolün transportundan sorumludur. Testosterona karşı yüksek afinitesi varken, östradiole karşı afinitesi düşüktür. Serbest testosteron ile negatif bir ilişki gösterir ve dolaylı bir şekilde androjenitenin göstergesi olarak kullanılır(7).

PCOS'da obezitenin hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmle ilişkili olduğu daha önce Pasqualli ve ark. tarafından ispatlanmıştır. Bu hastalarda SHBG'yi düşük saptayan araştırmacılar, hem hiperandrojenizmin, hem de hiperinsülineminin etiolojisinde rol oynayabileceğini iddia etmişler, ancak fizyopatogenezini tam olarak açıklayamamışlardır. Misao ve ark. (8-13) endometriyum glandüler hücrelerinde SHBG mRNA ekspresyonu-

nun varlığını ve stromal hücrelerde yokluğunu göstermişler. Yine aynı araştırmacılar serviks adenokanserinde de SHBG mRNA ekspresyonu göstermiş ve SHBG'nin hem seks steroid hormonlarının plazmada regülasyonundan, hem de bu hormonların hücre içi işlevlerinden sorumlu olduğunu iddia etmişlerdir.

SHBG ile BMİ arasındaki negatif ilişki daha önce birçok araştırmada gösterilmiştir(14). Bu çalışmanın amacı postmenopozal kadınlarda periferik androjenleri, özellikle de testosteronu bağlayan ve dolaylı olarak androjenik aktiviteyi gösteren SHBG ile BMİ ve endometrium kalınlığı arasındaki ilişkiyi incelemek, diğer periferik sirküler androjenler ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Ortaya koyacağımız olası ilişkinin, endometrial hiperplazinin ve kanserin hala araştırılan histopatolojik gelişim sürecine ışık tutacağı inancındayız.

MATERYAL ve METOD

Mayıs 2000 ile Nisan 2001 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz polikliniğine başvuran, postmenopozal dönemde toplam 63 olgu materyalimizi oluşturdu. En az bir yıldır adet görmeyen, doğal menopozda olan, FSH düzeyi 40 IU/ml ve üzerinde, sistemik herhangi bir hastalığı bulunmayan, sigara kullanmayan ve kendi isteği ile çalışmaya katılan olgular araştırmaya alındı. Daha önce hormon replasman tedavisi (HRT) kullanmış, endometrium kalınlığını ve BMİ'ni etkileyecek herhangi bir ilaç kullanan, hipertansiyon, diabetes mellitus ve farklı sistemik hastalığı bulunanlar, araştırma sırasında genital ya da farklı bir organa ait patoloji saptanan ve sigara içen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Anamnez ve jinekolojik muayene sonrası tüm hastalardan PAP smear, hemogram, biokimya, mammografi, kemik yoğunluğu ölçümü ve hormon profili (FSH, LH, E2, progesteron, prolaktin, total testosteron, serbest testosteron, androstenedion, DHEA-S ve SHBG) istendi. Tüm hastaların yaş, kilo ve boyları kaydedildi. BMİ: Kilo(kg)/ boy(m²) şeklinde hesaplandı. SHBG için örnekler 3000 rpm ile santrifüje edilerek serumlar -20° C'da saklandı, ardından ELISA tekniği ile ölçümü yapıldı. Serum FSH, LH, prolaktin, progesteron, östradiol, total ve serbest testosteron, DHEA-S ölçümü için ise "chemiluminescent enzyme immunoassay" tekniğinden yararlanıldı.

Transvaginal ultrasonografik inceleme tek kişi tarafından, "The American College of Obstetricians and Gynecology" tarafından 1995 yılında yayınlanmış teknik bülte de yer alan ölçüm kuralları esas alınarak yapıldı. Endometriyumun değerlendirilmesinde özellikle 3 planın (anterior-posterior, long axis, semi-axial plan) kullanılmasına dikkat edildi. Endometrial dokunun kalınlığı ölçülürken her iki kat beraberce ölçüldü ve endometrial kavitede sıvı varsa bu ölçüme dahil edilmedi.

Endometrium kalınlığına göre olgular iki gruba ayrıldı: endometriumu 5mm ve daha ince olanlar 1. grup, 5mm den daha kalın olanlar 2. grup olarak belirlendi. Endometrium kalınlığı >5mm olanlara fraksiyone küretaj uygulandı.

İstatistikler için SPSS/PC (The Statistical Package for Social Sciences) istatistik paketi kullanıldı. Gruplar arasındaki verileri karşılaştırmak için Student's t testi, lineer regresyon ve korelasyon analizleri kullanıldı. Sonuçlar ise ortalama \pm SD şeklinde kaydedildi. p için 0.05 ve altındaki değerler istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan toplam 63 olgunun ortalama yaşı 53.38 ± 6.32 , ortalama paritesi 3.40 ± 2.14 saptandı. Olguların % 6.34'ü nullipar, % 93,65'i multipardı. Ortalama boyları 156.29 ± 5.09 cm ve ortalama kiloları 72.00 ± 11.71 kg bulundu. Vücut kitle indekslerinin ortalaması 29.38 ± 4.43 hesaplandı. Tüm olgular için ölçülen ortalama endometrium kalınlığı $4,22 \pm 1,57$ mm saptandı (Tablo 1).

Değişken	Ortalama \pm Standart Sapma	Min	Maks	N
Yaş (yıl)	53.38 \pm 6.32	42.00	74.00	63
Menopoz yılı (yıl)	5.57 \pm 5.81	1.00	28.00	63
Partus (n)	3.40 \pm 2.14	0.00	10.00	63
Boy (cm)	156.29 \pm 5.09	144.00	167.00	63
Ağırlık (kg)	72.00 \pm 11.71	51.00	110.00	63
BMI (kg/m ²)	29.38 \pm 4.43	21.00	43.00	63
Endometrial kalınlık (mm/2)	4.22 \pm 1.57	2.00	12.00	63
Kemik Dansitesi (MG/ML)	106.33 \pm 29.75	46.90	160.00	19
FSH (mü/ml)	64.04 \pm 28.28	36.90	143.20	63
LH (mü/ml)	30.54 \pm 17.07	8.00	82.00	63
PRL (ng/ml)	7.51 \pm 5.94	2.20	30.70	45
Östradiol (pg/ml)	23.80 \pm 12.80	20.00	116.00	63
Progesteron (ng/ml)	0.29 \pm 0.39	0.00	3.00	63
Androstenedion (ng/ml)	0.95 \pm 0.89	0.00	5.77	63
Testosteron (ng/ml)	0.85 \pm 1.95	0.08	10.79	63
Serbest testosteron (pg/ml)	1,84 \pm 3,72	0.10	29.10	63
DHEAS (mg%)	131.02 \pm 116.24	4.50	508.90	63
SHBG (nmol/l)	42.78 \pm 58.2	0.2	400.00	63
Kolesterol (mg/dl)	223.70 \pm 40.07	137.00	316.00	63
Trigliserid (mg/dl)	147.78 \pm 64.12	60.00	327.00	63
LDL (mg/dl)	141.02 \pm 34.27	75.00	223.00	63
HDL (mg/dl)	53.67 \pm 12.03	29.00	93.00	63
VLDL (mg/dl)	28.89 \pm 13.43	4.00	57.00	63

Tablo 1: Tüm olgulara ait parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri

Değişken	E.K.<5 (ortalama \pm SD)	E.K. \geq 5 (ortalama \pm SD)	P
Yaş (yıl)	54.62 \pm 7.13	51.21 \pm 3.82	0.016*
Menopoz yılı (yıl)	6.92 \pm 6.39	3.21 \pm 3.70	0.005*
Boy (cm)	156.15 \pm 5.57	156.52 \pm 4.209	0.766
Ağırlık (kg)	68.60 \pm 10.66	78.26 \pm 11.10	0.002
BMI (kg/m ²)	27.92 \pm 3.83	31.91 \pm 4.32	0.001*
Kemik dansitometresi (MG/ML)	105.47 \pm 31.12	107.78 \pm 29.60	0.875
FSH (mü/ml)	67.32 \pm 30.49	58.32 \pm 23.50	0.196
LH (mü/ml)	33.02 \pm 17.85	26.21 \pm 15.00	0.112
PRL (ng/ml)	7.38 \pm 6.11	7.67 \pm 5.85	0.870
Östradiol (pg/ml)	24.69 \pm 15.73	22.23 \pm 4.31	0.357
Progesteron (ng/ml)	0.26 \pm 0.21	0.33 \pm 0.58	0.581
Kolesterol (mg/dl)	222.45 \pm 44.52	225.86 \pm 31.67	0.724
Trigliserid (mg/dl)	139.10 \pm 56.30	162.86 \pm 74.79	0.194
LDL (mg/dl)	140.65 \pm 36.58	141.65 \pm 30.61	0.908
HDL (mg/dl)	53.60 \pm 10.57	53.78 \pm 14.48	0.958

Tablo 2: Endometrium kalınlıklarına (EK) göre oluşturulan iki gruba ait parametrelerin karşılaştırılması.

Endometrium kalınlıklarına (EK) göre olguları iki gruba ayırıp verileri değerlendirdiğimizde, EK 5 mm'nin altında olan olguların daha yaşlı ve menopoz sürelerinin daha uzun olduğu görüldü (Tablo 2). EK 5mm'nin üzer-

inde olan kadınların BMI'leri ise diğer gruba göre daha yüksekti. Tüm olgular ele alındığında EK ve menopoz yaşı arasında negatif bir korelasyon söz konusuydu (Pearson korelasyon katsayısı: - 0.27, p: 0.032).

Değişken	BMI<30 (ortalama±SD)	BMI≥30 (ortalama±SD)	P
Yaş (yıl)	54.65±6.71	51.78±5.49	0.067
Menopoz yılı (yıl)	6.25±5.65	4.71±5.99	0.303
Endometrial kalınlık (cm)	3.71±1.80	4.85±0.89	0.003*
Kemik dansitometresi (MG/ML)	103.15±37.79	108.63±24.08	0.703
FSH (mü/ml)	64.91±30.63	62.93±25.56	0.786
LH (mü/ml)	31.33±17.02	29.53±17.40	0.682
PRL (ng/ml)	7.83±6.73	7.16±5.11	0.709
Östradiol (pg/ml)	25.14±16.76	22.10±4.10	0.307
Progesteron (ng/ml)	0.26±0.22	0.31±0.52	0.614
Kolesterol (mg/dl)	223.45±47.74	224.00±28.50	0.958
Trigliserid (mg/dl)	136.37±57.10	162.03±70.40	0.123
LDL (mg/dl)	141.88±39.37	139.92±27.26	0.824
HDL (mg/dl)	55.31±13.34	51.60±10.01	0.227
VLDL (mg/dl)	26.60±12.77	31.75±13.91	0.132

Tablo 3: BMI'ine göre oluşturulan iki gruba ait parametrelerin karşılaştırılması

Olguları BMI'lerine göre sınıflandırdığımızda, endometrium kalınlığına göre yapılan gruplar arasında görülen farklılığın aksine, kadınların yaşları ve menopoz süreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmazken, BMI'i 30'un üzerinde olan kadınların EK'ları diğer gruba

göre anlamlı biçimde kalındı. Bunun yanında lineer regresyon analizi ile, BMI ve EK arasında, doğrusal ve istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptandı (p: 0.04) (Tablo 3).

Değişken	E.K.<5mm n=40		E.K.≥5mm n=23	
	Ortalama ± SD	Ortalama±S.D.	t	P
SHBG (nmol/l)	56.17±68.96	19.48±14.89	3.23	0.002≅
Serbest testosteron (pg/ml)	1.03±0.95	1.7±1.18	1.49	0.143
Androstenedion (ng/ml)	0.94±0.68	0.94±1.19	0.50	0.978
Total testosteron (ng/ml)	0.83±1.93	0.85±1.98	0.04	0.974
DHEAS (mg%)	144.87±134.56	106.91±70.85	9.55	0.148

Tablo 4: Endometrium kalınlıklarına göre oluşturulan her iki çalışma grubunda androjenik aktiviteyi gösteren parametrelerin dağılımı ve karşılaştırılması.

Endometrium kalınlıklarına göre olguları sınıflandırıp, androjenik aktivite ile ilgili parametreleri incelediğimizde; endometriumu kalın kadınlarda SHBG düzeyinin, obez olmayanlara göre belirgin biçimde düşük olduğu saptandı (Tablo 4). Yine aynı kadınlara ait aynı

parametreler incelendiğinde, BMI'i 30'un üzerinde olanlarda, SHBG'nin düşük olduğu görüldü (Tablo 5). SHBG düzeyi düşük olan obez olgularda, bu veriye paralel olarak, serbest testosteron düzeyleri anlamlı biçimde yüksekti.

Değişken	E.K.<5mm n=40		E.K.≥5mm n=23	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	t	P
SHBG (nmol/l)	57.42± 73.51	24.47± 18.67	2.55	0.015≅
Serbest testosteron (pg/ml)	0.97±0.59	2.05± 1.19	4.35	0.0001≅
Testosteron (ng/ml)	0.77± 1.83	0.93± 2.11	0.45	0.760
Androstenedion (ng/ml)	0.96± 0.71	0.92 ± 1.08	0.27	0.849
DHEAS (mg%)	136.14± 114.5	124.6± 120.10	0.11	0.705

Tablo 5: Vücut kitle indekslerine göre oluşturulan her iki çalışma grubunda androjenik aktiviteyi gösteren parametrelerin dağılımı ve karşılaştırılması

SHBG ile BMI ve EK arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; SHBG ile BMI arasında negatif, doğrusal ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğunu gördük (p: 0.043). SHBG ve EK arasında da negatif ve doğrusal bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p: 0.09). Aynı durum, serum düzeyi SHBG ile yakından ilişkili olan, serbest testosteron ile BMI ve EK arasındaki ilişki için de geçerliydi (Tablo 6). Serbest testosteron düzeyleri ile BMI arasındaki ilişkiyi regresyon analizi yaparak incelediğimizde, doğrusal bir ilişki olduğunu gördük (korelasyon katsayısı: 0.77; p: 0.0001; regresyon denklemi: $Y = -1.936 + 0.115X$).

Altmışüç olgunun yedisinde endometrium kalınlığı 5 mm'nin üzerinde ölçüldü ve bu olgulara fraksiyone küretaj yapıldı. Yedi olgudan altısı BMI'yi 30 kg/m²'nin üzerinde ölçülen gruptan idi ve aradaki fark anlamlıydı (p: 0.038, odds ratio: 0.107, %95 CI: 0.012-0.95). Üç olgudan yeterli materyal gelmedi. Materyal gelen üç olguda fonksiyonel endometrium ve bir olguda adenofibromatöz polip saptandı.

TARTIŞMA

Postmenopozal dönemde östrojenlerin kadın yaşam kalitesi üzerine olan etkileri pek çok çalışmada incelenmiş olmasına rağmen, androjenlerin aynı dönem üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Özellikle östrojen replasman tedavisi nedeniyle yıllar boyunca yapılan ve hala sürdürülen çalışmalarda, östrojenlerin osteoporoz gibi kronik bazı hastalıklar üzerine etkisi ve olası genital kanserlerle ilişkisi araştırılmaktadır. Androjenlerin postmenopozal dönemde düzeyini etkileyen faktörlerle ilgili ve daha önemlisi, androjenlerin genital kanserlerle ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır.

Testosteron, kadın ve erkekte dolaşımdaki en önemli androjendir. Premenopozal dönemde overler ve adrenal bezlerden salgılanırken, postmenopozal dönemde adrenal bezler ve androstenedionun periferik çevirimi sorumludur (15). Adrenal kaynaklı majör androjen ise dihidroepiandrosteron sülfattır (DHEAS). Testosteronun kan düzeyini doğrudan etkileyen en önemli faktör ise seks hormonu bağlayıcı globülinidir. SHBG, serumda bulunan östrojene hafif, ama testosterona yüksek afinite ile bağlanan, karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir(7). Kortizol ve tiroid hormonları sentezini uyarırken, insülin ve prolaktin tarafından inhibe edilir(16). Beyaz kadınlarda dolaşımdaki düşük SHBG düzeyi tip II diabetes mellitus ve kardiovasküler sistem hastalıkları için bağımsız risk faktörüdür. SHBG düzeyi ile ilişkili en önemli endokrin sistem dışı faktör ise vücut kitle indeksidir (BMI). BMI arttıkça SHBG düzeylerinin düştüğünü gösteren bir çok araştırma yayınlanmıştır (14). Obeziteye bağlı olarak dolaşımdaki SHBG seviyesi düşmekte ve buna bağlı dolaşımdaki serbest testosteron düzeyleri de yükselmektedir. Görüldüğü gibi, ister premenopozal ister postmenopozal dönemde olsun, kadında androjenlere ait hormonal kaskadı anlamak oldukça güçtür ve

bu döngü bir çok iç ve dış faktörün etkisi altındadır. Biz araştırmamızda endometrium kalınlığı (EK) ve BMI ile farklı hormonal parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyerek postmenopozal kadınlardaki androjenik aktiviteyi ve etkilerini incelemeyi amaçladık.

Dolaşımdaki östrojen düzeyi ile ultrasonografik olarak ölçülen EK arasındaki olası ilişkiyi araştıran farklı çalışmalar yapılmıştır(17, 18). Bu çalışmalarda, postmenopozal dönemde adipöz dokuda östronun östradiole çevirimi sonrası dolaşımdaki östradiol düzeyinin artabileceği, buna bağlı olarak ultrasonla ölçülen endometrium kalınlığının da artacağı iddia edilmiştir. Biz de araştırmamızda, EK ile BMI arasında doğrusal ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptadık. Her iki parametre arasındaki ilişkiyi inceleyen ve anlamlı olduğunu ileri süren en önemli araştırma Douchi ve ark.'ları (19) tarafından japon kadın popülasyonunda yapılmıştır; 244 olgu üzerine yapılmış bu çalışmada endometrium kalınlığı ve BMI arasında ciddi bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin yaştan ve menopoz yaşından bağımsız olduğu belirtilmiştir. Douchi ve ark.'ları menopoz yaşı ve kadın yaşı ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamamış olsalarda, çalışmamızda kadın yaşı ve menopoz yaşı ile endometrium kalınlığı arasında negatif bir ilişki olduğunu gördük. Hastaların yaşı ilerledikçe, dolayısıyla menopoz süresi arttıkça endometrium kalınlığı azalıyordu. Bulgularımız Tsuda (20) tarafından yapılan çalışma ile paralellik göstermektedir. Tsuda, beş yıldan daha kısa süredir menopozda olan olguların endometrium kalınlıklarının beş yıldan daha uzun olan olgulara kıyasla daha kalın olduğunu göstermiştir.

Diğer taraftan EK ile pozitif bir ilişkisi olan BMI, farklı hormonal parametreler üzerinde de etkili olmaktadır. Daha önce de bahsettiğimiz gibi postmenopozal kadınlarda artan BMI ile serum SHBG düzeyi arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır. Ancak postmenopozal dönemde, BMI'ni dikkate almaksızın, serum SHBG düzeyindeki farklılıklar üzerine yapılan çalışma sonuçları da tartışmalıdır. Rannevik ve ark.'ları (21) menopozda serum SHBG seviyelerinde %15'lik bir azalma olduğunu bildirmiş, Bancroft ve Cawood (22) ise pre-, peri- ve postmenopozal dönemlerde SHBG düzeylerinin değişmediğini ifade etmişlerdir. Diğer taraftan Longcope ve ark.'ları (23) tarafından yayınlanan bir araştırmada, pre- ve perimenopozal dönemde toplam üç yıllık bir zaman kesiminde izlenen 241 olguda SHBG düzeylerinde %81'lik bir artış, östrojen düzeylerinde ise %32-45 oranında bir düşüş saptanmıştır. Her ne kadar araştırma sonuçları arasında tam bir uyum söz konusu olmasa da, bizim çalışmamız da dahil olmak üzere, tüm sonuçları beraberce değerlendirmemiz gerekirse; BMI ve EK arasında pozitif, BMI ve SHBG arasında ise negatif bir ilişki olduğu ifade edilebilir. Bizim araştırmamızda bu bulgulara ek olarak, serbest testosteron düzeyi ve BMI arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yine serbest testosteron ve EK arasındaki ilişki incelenmiş, istatistiki bir anlamlılık olmamasına rağmen, pozitif bir ilişki

olduğu saptanmıştır. Kanımızca olgu sayısının yeterli olması durumunda istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu görülecektir. Postmenopozal kadınlarda BMI'deki artış sonucu ortaya çıkan SHBG düzeyindeki düşüş, dolaşımdaki serbest androjen ve östrojen düzeylerini arttırmakta ve klinik bağlamda endometrium kanseri riskini arttırmaktadır. Temel sorun, artan BMI ve düşen SHBG düzeyleri ile beraber artan endometrium kanseri riskinin sadece dolaşımdaki artmış östradiol düzeylerine bağlı olup olmadığıdır. Potischman ve ark.'ları (24) tarafından yayınlanan ve geniş bir olgu grubunu kapsayan bu epidemiyolojik araştırma sorunun yanıtı açısından önemlidir. Araştırmada yüksek SHBG düzeylerinin endometrium kanseri riskini düşürdüğü ve artmış E1 ve E2 düzeylerinin üç ile dört kat endometrium kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmada dikkat çekici nokta endometrium kanseri olgularında androstenedion düzeylerinin de yüksek bulunmasıdır. Bulun ve ark.'ları tarafından habis endometrial tümörlerde aromataz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Aromataz aktivitesi artan neoplastik hücreler dolaşımdaki androstenedionu kullanacak ve yüksek oranda E1 sentezi gerçekleştirecektir. Bu da doğrudan endometriumdaki neoplastik süreci hızlandıracaktır. Araştırmamızda androstenedion düzeyleri ile BMI ve SHBG düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamasına rağmen, BMI'yi 30 kg/m²'nin üzerinde olanlarda serbest testosteron düzeylerinde anlamlı bir yükselme görüldü ve aynı hastaların endometriumu daha kalın ölçüldü. Yine endometriumu 5mm'den daha kalın ölçülen tüm olguların obez hasta grubundan olması, endometrium kanseri gelişiminde androjenlerin de rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda, postmenopozal dönemde başvuran ve ultrasonografide endometriumu kalın saptanan olgularda, malignite riski taşıyan olası proliferatif endometrial lezyonlardan sadece östrojenlerin değil, aynı zamanda yüksek androjen düzeylerinin de sorumlu olabileceğini gördük. Postmenopozal dönemde SHBG ve serbest testosteron düzeyinin azalmadığını ve premenopozdaki normal düzeylerde devam ettiğini saptadık. Bu bilgilerin ışığında, endometrial patolojilerde düşük SHBG ve artmış testosteron düzeylerinin önemli parametreler ve ayrıca postmenopozal dönemde ortaya çıkan endometrial patolojiler için hiperandrojenizmin önemli bir risk faktörü olduğunu ve SHBG'nin androjenitenin indirekt belirteci olarak kullanılabileceğini ifade edebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Gail A. Laughlin, Elizabeth Barrett-Connor, Donna Kritz-Silverstein and Denise Von Muhlein. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: The Rancho Bernardo Study. 0021-972. The journal of clinical endocrinology&metabolism 2000
2. Lurain JR. Uterine Cancer. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, eds. Novak's Gynecology. Baltimore, Maryland: Williams&Wilkins, 1996: 1061-92
3. Zeleniuch-Jacquotte A, Brunning PF, Bonfrer JMG et al. Relations of serum levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to risk of breast cancer in postmenopausal women. Am J Epidemiol 1997; 145: 1030-8.
4. Judd HL, Judd JE, Lucas WE, Yen SSC. 1974 Endocrine function of the postmenopausal ovary: Concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. J clin Endocrinol Metab.39:1020-1024
5. Aiman J, Forney JP, Parker Jr CR. 1986 Secretion of androgens and estrogens by normal and neoplastic ovaries in postmenopausal women. Obstet Gynecol.68:1-5
6. Vitoratos N, Gregoriou O, Hassiakos D, Zourlas PA. The role of androgens in the late-premenopausal woman with adenomatous hyperplasia of the endometrium. Int J Gynaecol Obstet 1991 Feb; 34(2): 157-61
7. Dora M Berman, Lori M Rodrigues, Barbara J Nicklas, Alice S Ryan, Karen E Dennis, Andrew P Goldberg. Racial disparities in metabolism, central obesity, and sex hormone-Binding Globulin in postmenopausal women. The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism 2001:0021-972
8. Misao R, Fujimoto J, Nakanishi Y, Tamaya T. Expression of sex hormone-binding globulin exon VII splicing variant mRNA in human uterine endometrium. J Steroid Biochem Mol Biol 1997 Aug;62(5-6):385-90
9. Misao R, Fujimoto J, Itoh N, Nakanishi Y, Tamaya T. Localization of sex hormone-binding globulin mRNA expression in human uterine endometrium. Gynecol Endocrinol 1997 Feb;11(1) : 1-4
10. Misao R, Nakanishi Y, Fujimoto J, Hori M, Ichigo S, Tamaya T. Expression of sex hormone-binding globulin mRNA in uterine cervical cancers. Tumour Biol 1997;18(1): 6-12
11. Hammond GL, Bocchinfuso WP. Sex hormone-binding globulin: gene organization and structure/function analyses. Horm Res 1996; 45(3-5):197-201
12. Misao R, Nakanishi Y, Fujimoto J, Tamaya T. Expression of sex hormone-binding globulin mRNA in uterine leiomyoma, myometrium and endometrium of human subjects. Gynecol Endocrinol 1995 Dec; 9(4):317-23
13. Misao R, Nakanishi Y, Ichigo S, Hori M, Fujimoto J, Tamaya T. Expression of sex hormone-binding globulin mRNA in human endometrial cancers. J Steroid Biochem Mol Biol 1995 Jun; 52(6):517-22
14. Henry G. Burger, Emma C. Dudley, Jisheng Cui,

- Lorraine Dennerstein and John L. Hopper.** A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepian-drosterone sulfate and sex hormone binding globulin levels through the menopause transition. 0021-972. The journal of clinical endocrinology&metabolism 2000
- 15. Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD.** Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1981; 59:680-6.
- 16. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE.** 1988 Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactine. *J clin Endocrinol Metab.*67:460-464
- 17. Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I.** Ultrasonic assesment of endometrial changes in stimulated cycles in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1984: 1:233-8
- 18. Fleisher AC, Pittaway DE, Beard LA, Thieme GA.** Sonographic depiction of endometrial change occurring with ovulation induction. *J ultrasound med* 1984: 3:341-6
- 19. Tsutomo Douchi, Mitsuhiro Yoshinaga, Mari Katanozaka, Minoru Mitani and Yukihiro Nagata.** Relationship between body mass index and transvaginal ultrasonographic endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*1998; 77:905-908
- 20. Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K, Yamamoto K, Umesaki U.** Improvement of diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for identification of endometrial malignancies by using cutoff level of endometrial thickness based on length of time since menopause. *Gynecol oncol* 1997: 64:35-7
- 21. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L.** 1995 A longitudinal study of the perimenopausal transition, altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 21:103-113.
- 22. Bancroft J, Cawood Ehh.** Androgens and the menopause; a study of 40-60 year-old women. *Clinic endocrinol* 1996; 45: 577-87
- 23. Langcope C, Franz C, Morello C, Baker R, Johnston Jr CC.** 1986 Steroid and gonadotropin levels in women during the perimenopausal years. *Maturitas* 8:189-196.
- 24. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Persky V, Lurain JR.** Case control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 Aug 21;88(16):1127-35
-