

**Prof. Dr. Lütfü S. ÖNDEROĞLU\***  
**Dr. Gürkan BOZDAĞ**

H.Ü. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi  
\*GEBAM Bilimsel Kurul Üyesi

## **MENOPOZ VE YAŞLANAN KADIN**

### **Tanımlar:**

Perimenopozal geçiş dönemini tanımlayabilecek en iyi objektif gösterge menstrual düzensizliktir. Menopoz tanımı ise bu menstrual düzensizliğin nihayetinde, over aktivitesinin sona ermesine bağlı olarak adetlerin tamamen kesilmesi durumudur. Normal ovulatuvar fonksiyonların sağlandığı dönemden adetlerin kesilmesine kadar geçen süreç ise perimenopozal geçiş yıllarını kapsamaktadır. Eskiden daha sık kullanılan ve günümüzde artık bilgilendirici olmadığından pek kullanım alanı bulamayan klimakteryum kavramı ise hem menopoz öncesi dönemi hemde postmenopozal dönem sürecini kapsamaktadır.

Normalde menarşdan sonraki 5-7 yıllık süre, uzun adetler arası dönemlerle (oligomenore) karakterizedir. Üreme çağıında ise sikluslar ovulatuvar hale gelir ve düzenli bir biçimde 21-35 günlük aralıklarla izlenir. Perimenarş dönemde olan anovulatuvar sikluslar bilindiği üzere perimenopozal dönemde tekrar karşımıza çıkar ve özellikle 40'lı yaşlardan sonra adet aralıkları tekrar bozulmaya başlar. Bu düzensizlik genellikle menopozdan 2-8 yıl kadar önce (perimenopozal süre) başlayabilmektedir. Ortalama menopoz yaşı bazı coğrafi farklılıklar gösterse de ortalama 51 yaş civarındadır; ancak, ovarian follikül havuzundaki azalma bundan yaklaşık 13 yıl önce 37-38 yaşlarında başlamaktadır. Bazı raporlara göre overlerde toplam 1000'den az follikül kalmasının yaşdan bağımsız olarak menopoz ile beraber seyrettiği tahmin edilmek-

tedir. Ancak, epidemiyolojik çalışmalarda kadınların hepsinin bu menopoz yaşlarına ulaşmadığı, %10 kadarının 45 yaşından önce menopoza girdiği rapor edilmektedir. Erken menopoza giren kadınlarda olası mekanizmalar doğum sırasında daha az folliküler havuza sahip olmak veya mevcut follikül havuzunun daha hızlı ve şiddetlice azalması olabilir. Sebepler ise konjenital veya akkiz kaynaklı olabilmektedir.

### **Sağlıklı Perimenopozal Kadınlarda Koruyucu Hekimlik**

Bir klinisyenin perimenopozal dönemdeki bir kadına yapabileceği en büyük iyilik tatminkar bir bilgilendirme sağlamak, hayatının bundan sonraki döneminde karşılaşabileceği muhtemel sağlık problemleri hakkında detaylı bilgi vermek ve hastanın bu döneme ait hissettiği endişeleri dinleyerek kendisine rehberlik etmektir. Erken dönemlerde kurulabilecek böyle bir ilişki, menarşdan sonra bir kadının yaşayabileceği en büyük hormonal değişimlerden bir tanesi olan perimenopozal süreç boyunca hastanın yapılacak önerilere uyumunu ve konsantrasyonunu arttıracaktır. Bu anlamda hastaya perimenopozal geçiş süreci ve menopoz hakkında yeteri kadar bilgilendirme yapılmalı, kendisiyle olası endişeleri hakkında detaylıca fikir alışverişinde bulunulmalı, eğitim için gerekirse sözel ve görsel materyaller kullanılmalıdır. Uyum ve kabullenme problemini aşmak anlamında gerekirse ailenin diğer bireylerinden de bu konuda yardım istenebileceği gibi aynı popülasyonu içeren gruplara

hastaneler ve polikliniklerde toplu olarak da eğitim verilebilir. Aynı zamanda hasta sadece vizitlerde değil gerektiğinde doktoruyla ya da doktorunun görevlendirdiği bir profesyonelle iletişim kurabilme imkanına da sahip olmalıdır.

Perimenopozal dönemdeki koruyucu hekimliğin başlıca hedeflerinden bir tanesi kadının maksimal fizik enerjisini, optimal mental ve sosyal aktivitesini devam ettirmektir. Aynı zamanda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi uzun dönem sağlık riskleri olabilecek patolojileri de olabildiğince erken saptamak hedeflenmelidir. Bu anlamda:

- Tam bir hikaye ve fizik muayene 40 yaşından itibaren 5 yıllık aralarla 55 yaşına kadar önerilmektedir.
- Her yıl yapılacak vizitlerde ise meme ve pelvik muayene yapılmalı, servikal smear ihmal edilmemelidir.
- Her vizitede arterial tansiyon ölçümü ve vücut kitle indeksinin kaydı tutulmalıdır. Ayrıca osteoporozun erken bir göstergesi olabilecek boy kısalmasının saptanması amacıyla boy ölçümü yapılmalıdır.
- 40'lı yaşlardan 60 yaşına kadar ki süreçte 2 yılda bir imkan varsa tiroid fonksiyon testleri bakılmalıdır.
- Menopozdaki meme taraması oldukça karışık ve tam bir fikir birliği yoktur. Ancak bugün için hastalara önerebileceğimiz 20 yaşından itibaren kendi meme muayenelerine başlamaları (özellikle folliküler dönemde, her ay), 35 yaşından sonra yıllık olarak meme muayenesini bir klinisyene yaptırmaları, 40 yaşından sonra ise yıllık olarak mamografi çektirmeleri önerilmektedir. Meme muayenesinin Kadın Doğum Hekimleri tarafından yapılmadığı bizim gibi ülkelerde genel cerrahi bölümünden konsültasyon istenebilir. Birinci derece yakınında meme kanseri olanlar ise yakınına meme kanseri tanısı kaç yaşında konmuş ise o yaştan 5 yıl önce yıllık taramaya başlamalıdır.
- Beslenme alışkanlıkları, fizik aktivite, seksüel yaşam, üriner fonksiyonlar, tütün ve alkol kullanımı, ilaç kullanımı sorgulanmalıdır.
- 50 yaşından sonra yıllık olarak gaitada gizli kan takibi yapılmalıdır. Bunun yerine 5 yıllık aralıklarla kolonoskopi de tercih edilebilir. Eğer ailede kolon kanseri hikayesi yoksa 50 ve 55 yaşlarında kolonoskopi yapılması yeterlidir; aile hikayesi varsa 5 yıllık aralarla kolonoskopik muayenelere devam edilmelidir.

## Vazomotor semptomlar

Perimenopozal geçiş dönemi boyunca bazı kadınlar şiddetli vazomotor semptomlar tecrübe ederken bazıları bu dönemi oldukça konforlu bir şekilde geçirmektedir. Bu farklılığın sebebi olarak bazen kültür farklılıkları ve sosyoekonomik koşulların değişkenliği öne sürülmüş olsa da direkt ilişkili olduğunu söylemek ve sadece buna bağlamak tabii ki mümkün değildir. Ancak perimenopozal dönemde hem kadınların hem de klinisyenlerin başatmakta en zorlandıkları durumun vazomotor semptomlar olduğu da bir gerçektir.

**Sıcak basması terimi:** Başın arkasından aniden başlayan, enseye, boyuna ve göğüze doğru yayılan ve aniden biten, gün içinde çok çeşitli frekanslarda olabilen bir artmış vücut sıcaklığı hissidir. Genellikle birkaç saniye sürse de bazen dakikalar, nadiren 1 saate yakın sürebilir. Genellikle geceleri olur ve stress ile tetiklenebilir. Serin ortamlarda bulunmak ise hem frekansını hem de şiddet ve süresini kısaltmakta faydalı olabilmektedir. Perimenopozal dönemdeki kadınların yaklaşık %10-59 kadarı sıcak basmasını çeşitli derecelerde yaşamaktadır. Sıklığı bazen menopozdan hemen sonraki dönemde premenopozal döneme göre daha fazla olabilir ve özellikle ilk 2 yıllık süreçte daha sıktır. Bazen postmenopozal 5 yıla kadar görülebilir. ABD'deki bir çalışmada ise siyah ve beyaz ırk arasında vazomotor semptomların prevalansı açısından bir farklılık saptanmamıştır.

Sıcak basmalarının ortaya çıkış mekanizması halen net değildir. Ancak unutulmaması gereken nokta ateş basmalarının sadece östrojen yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkmadığı; bazen feokromositoma, tiroid fonksiyon bozuklukları, lösemi ve karsinoid tümör gibi durumlarında bir habercisi olabileceğidir. Bu yüzden yukarıda tarif edildiği üzere tipik sıcak basması olan bir hastada perimenopozal geçiş yüksek FSH düzeyleri ile doğrulanmalıdır. Vazomotor semptomların ortaya çıkış mekanizmasının sadece östrojen çekilmesi olmadığına en büyük kanıt hipogonadotropik kadınlardır. Bu hastalara bir süre östrojen verilip bırakılması durumunda bile hiç vazomotor semptom tarif etmemektedirler. Vazomotor semptomlar sırasında saptanan diğer objektif bulgular ise hemen öncesinde bir GnRH ve ardından LH artışı olması, vücut yüzeyinde sıcaklık artışı olması ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan periferik vazodilatasyonun neticesince iç vücut sıcaklığının (core) düşmesidir.

Sıcak basması olan bir kadında FSH ve E2 seviyeleri birlikte tiroid fonksiyon testleri de değerlendirilmelidir. Ayrıca duygusal ve ailevi problemler açısından (ikincil kazanca yol açabileceğinden dolayı) da hikaye alınırken dikkat edilmelidirler. Normal FSH seviyelerinde östrojen reçete edilmemelidir ve etkisinin plasebo kapsamında değerlendirilmesi daha doğru olacaktır. Nitekim, östrojen verilen hastalarda vazomotor semptomlar açısından ilk haftalarda %51'e varan plasebo etkisi rapor edilmiştir. Yine plasebo ve östrojen içeren implantların yerleştirildiği bir çalışmada her iki kol arasında vazomotor semptomların iyileşmesi anlamında bir farklılık görülmemiştir.

Günümüzde orta-şiddetli sıcak basmasının varlığında halen elimizdeki en güçlü seçenek hormon tedavidir (HT). Ancak WHI ve 1 Milyon Kadın çalışmasının bilinen sonuçlarından ötürü günümüzde bu tedavi seçeneğini tercih eden kadın sayısı giderek azalmaktadır. Sosyal hayatı tehdit eden orta-şiddetli sıcak basmaları varlığında tedaviye başlarken bu derlemede de detaylıca tartışılacağı gibi mevcut sağlık riskleri hastaya anlatılmalı ve en düşük dozda en kısa sürede hormon tedavisi verilmelidir. Bu anlamda 0.375 mg konjuge östrojen ile tedaviye başlanarak gerekirse 0.625 mg'a kadar çıkılabilir (uterusu duran kadınlarda mutlaka progesteron ilave edilerek) ve 3-6 aylık aralarla tatbik edilerek, ilaç kesilir ve semptomlardaki düzelmenin derecesi değerlendirilebilir. Semptomları devam eden hastalarda yine 3-6 aylık uygulama sonrası tedavi tekrar kesilerek hastanın semptomlarının varlığı ve şiddeti tekrar gözden geçirilir. Hastaların çok büyük bir kısmının semptomları ilk 1-2 yılda geçeceğinden dolayı bu kadarlık bir süre HT alınması genellikle tatminkar bir sonuç verecektir. Yine de orta ve ağır sıcak basmasının bugünkü bilgilerimiz dahilinde HT'nin tek geçerli endikasyonu olduğunu hatırlamakta fayda vardır.

Sıcak basması olan hastalarda ki alternatif yaklaşımlardan birisi de transdermal klonidin uygulamasıdır. Haftalık 100µg'lık preparatları vardır; ancak sıcak basmalarını önlemedeki etkileri plasebodan ancak biraz fazladır. Bromokriptin ve naloksanda uygulanabilecek alternatif yaklaşımlar olmalarına karşın yüksek dozda verilmeleri gerekir ve bu yüzden de yan etkileri mevcuttur. Bellergeral tedavisi ise ancak ilk 8 haftada plaseboya göre anlamlı olarak farklılık göstermekte bundan sonraki süreçte benzer etkinlikte gibi durmaktadır. Medroksiprogesteron asetat ve

megestrol asetat'da olası tedavi seçenekleridir; ancak, özellikle meme kanseri endişeleri, düzensiz kanamalara sebep olmaları, bir miktar sıvı tutmaları ve kılınma-tüylenme gibi şikayetlere yol açtığı için çok tercih edilmemektedir.

Sıcak basması tedavisinde alternatif yaklaşım kapsamında en çok ön plana çıkan farmakolojik ajanlar venlafaksin ve paroksetindir. Venlafaksin kullanımı ile (75 mg/gün) %61'lik bir düzelme saptanmaktadır (plasebo grubunda %27) ve bu etkisi 150mg/gün'e çıktığında artmamasına karşın 37.5 mg/gün'e düşüldüğünde %37'ye gerilemektedir. Paroksetin ile de 12.5 mg/gün ile %38'lik plasebo grubuna göre %62'lik bir düzelme görülmektedir.

### **Atrofik Değişiklikler**

Özellikle geç menopoz döneminde çok düşük östrojen seviyeleriyle uyumlu olarak vajinal atrofi meydana gelir ve vajinit, pruritus, dispareni ve vajinal stenoz görülebilir. Ortaya çıkan genitoüriner atrofi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Disürinin eşlik ettiği üretrit, urge inkontinans ve pollaküri ise üretra ve mesanede mukozal incelme ile uyumludur. Bunun tersine, eşlik edebilecek sistorektosel ve uterin prolapsusdan ise östrojen yetmezliğini bütünüyle sorumlu tutmak mümkün değildir.

Menopozda ve sonrasında azalmış östrojen seviyeleri sebebiyle vajen giderek kollajen ve yağ dokusunu yitirir ve sıvı tutma yeteneğini kaybeder. Vajen duvarındaki rugalar düzleşir ve mukoza incelir; en küçük bir travmada bile lasere olabilir hale gelir. Beraberinde eşlik eden dispareni sebebiyle cinsel birlikteliğinde giderek azalmasıyla vajinal stenoz kaçınılmaz olur. Laktobasillerin azalmasıyla beraber ortam pH'nın giderek alkalen hale gelmesiyle asendan üriner enfeksiyon sıklığı artar ve ürterit, sistit ile üriner yol enfeksiyon sıklığı artış gösterir.

Vajinal atrofi sadece cinsel ilişki sırasında ağrı ve kanama ile karşılaşan kadınlarda değil, cinsel olarak aktif olmayan kadınlarda da yanma, kaşınma ve irritasyon yaptığından dolayı mücadele edilmesi gereken bir durumdur. Çoğu zaman ihmal edilen ama hastanın yaşam kalitesini oldukça kötüleştiren bu durum bazen hasta tarafından da yakınma olarak ortaya koyulamaz. Bu yüzden pelvik muayene sırasında vajinal atrofi açısından da hasta değerlendirilmeli ve sistemik sorgulama esnasında gözden geçirilmelidir.

Özellikle 4,5'den yüksek bir pH değeri postmenopozal hastada düşük östrojen durumunun olası bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir.

Lokal veya sistemik östrojen tatbiki 1 aylık bir uygulamanın ardından belirgin bir klinik rahatlama sağlayacaktır. Ancak, tekrardan tam bir genitoüriner yapılanmanın ortaya çıkması için 6-12 aylık bir sürecin gerektiği de unutulmamalıdır. Sistemik östrojen tatbikinin bilinen potansiyel yan etkilerinden dolayı sistemik geçişi ihmal edilebilir miktarlarda olan lokal östrojenlerin uygulanması tercih edilmelidir. Ayrıca, seksüel aktivitenin kendisi de vajinal dokunun perfüzyonunu artırmakta ve östrojenin olumlu etkilerine katkıda bulunmaktadır. Nitekim seksüel olarak aktif olan kadınlarda vajinal atrofi aktif olmayanlara göre daha azdır.

Lokal veya sistemik östrojen tedavisinin stress inkontinans üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmaların çok büyük bir kısmı randomize değildir. Mevcut meta-analizlerde ve randomize çalışmalarda hastaların HT'den inkontinans anlamında bir fayda görmediği gösterilmiştir. Tam tersine HERS ve Nurses' Health Çalışmalarında ki sonuçlar HT eklenmesinin mevcut urge ve stress inkontinans sıklığını artırabileceğini düşündürmektedir.

### **Düzensiz kanamalar ve karşılanmamış östrojen maruziyeti**

Perimenopozal dönemde klinisyenleri zor durumda bırakan bir diğer durumda disfonksiyonel kanamalardır. Genellikle bu dönemde en çok korkulan endometrial kanser veya çeşitli atipi derecelerindeki endometrial hiperplazi olsa da, çoğunlukla alınan biyopsi sonuçları progesteron ile karşılanmamış östrojeni işaret etmektedir. Gerek anovulasyona gerekse de periferik östrojen dönüşümüne, bazen de alınan eksojen hormonlara bağlı olarak bu durum ortaya çıkabilmektedir. Ancak, bütün pre veya postmenopozal kadınlarda düzensiz kanamaların varlığında endometrial neoplaziler, gebelik ve ekstra-uterin sebepler dışlanmalıdır. Dikkatlice alınmış bir anamnez ve yapılmış bir fizik muayeneye ek olarak spekulum muayenesi, pelvik muayene ve transvajinal ultrasonografi altında endometrial kalınlık ölçümü yapılmalıdır. Anormal kanamalı perimenopozal veya postmenopozal kadınlarda 5 mm altında endometrial kanser veya hiperplazi sıklığı oldukça azdır. Aynı durumu premenopozal bir kadın için birebir uyarlamak zordur.

Her ne kadar biyopsi tekniğinin nasıl olması gerektiği bu derlemenin konusu değilse de rahatlıkla poliklinik şartlarında yapılabilecek biyopsinin ameliyathane ve anestezi gerektiren servikal dilatasyonla aynı etkinlikte olduğunu, ayrıca ilkinin maliyet ve ağrı açısından diğerine göre daha avantajlı olduğunu hatırlatmakta fayda vardır. Ancak vakum aspirasyon yapılan kadınların yaklaşık %10 kadarında yeterli materyal gelmeyebilir ve bu durumda en sık sebep uterin kaviteye yeterince girilememesi olduğundan dolayı bu gruba dilatasyon ve küretaj (D&C) yapılması uygun olabilir. Ayrıca pelvik muayenede uterusun büyük olarak palpe edildiği durumlarda da tanıyı kesinleştirmek amacıyla da D&C seçilmelidir.

Her ne kadar endometrial kanserli kadınların %80 kadarındaki başvuru şikayeti vajinal kanama olsa da, kanaması olan postmenopozal kadınlara yapılan endometrial biyopsilerde %1-2 sıklıkla endometrial kanser rastlanmaktadır. Geriye kalanın yarısından fazlasında normal endometrium, %15 kadarında da endometrial hiperplazi çıkmaktadır. Ancak, postmenopozal kanaması olan kadınlar dikkatlice değerlendirilmeli ve ilk değerlendirmesinde benign patolojiler saptanan hastaların %10 kadarında takip eden 2 yıl içinde belirgin patolojiler saptanmaktadır. Devam eden kanamaların varlığında mutlaka takibe de devam edilmelidir. Bu durumlarda gerekirse kolposkopi, endoservikal biyopsi veya salin infüzyon sonografi ile histeroskopi eklenebilir.

Postmenopozal dönemde alınan endometrial biyopsilerin sık bir sonucu da yetersiz doku deyimidir. Bu durum çoğunlukla atrofik zeminli bir endometriumu temsil eder ve eğer yapan kişi tekniğinden emin, kavitenin çok büyük kısmını değerlendirdiğini düşünüyor ve hastanın kanaması devam etmiyorsa mevcut sonucu önemli bir patolojinin olmadığı yönünde kabul edebilir. Histopatolojik olarak anormallik saptanmamış disfonksiyonel uterin kanamaların varlığında ise sıklık olarak progesteron tedavi verilebilir (5-10 mg medroksiprogesteron asetat/gün, her ay 14 gün, toplam 3-4 ay). Bunun yanında düşük doz oral kontraseptiflerin kullanılması da oldukça akıllıca bir yaklaşımdır. Böylece eş zamanlı olarak düzensiz kanamalar önlenir; perimenopozal dönemde kontrasepsiyon sağlanır ve vazomotor semptomlar açısından fayda sağlanır. Biyopsi sonucunun hiperplazi olarak rapor edildiği durumlarda eğer medikal tedaviler tercih edilir ise yine sıklık veya sürekli progesteron tedavisi (10-20 mg/gün, medrok-

siprogesteron asetat, 3-4 ay veya 160 mg megestrol asetat/gün) verilerek 3-4 ay sonra D&C ile kontrol edilebilir. Endometrial hiperplazi için olmasa da, disfonksiyonel uterin kanamaların olduğu durumlarda ki bir diğer yaklaşımda progesteron salan rahim içi araçlar (RIA) olabilir.

### **Kardiyovasküler Değişiklikler**

Çoğu gelişmiş ülkede kardiyovasküler hastalıklar kadınlarda kanser, serebrovasküler olay ve trafik kazalarından daha sık ölüme yol açmaktadır. ABD'de 5 kadından 1 tanesinde kalp ya da damar hastalığı olduğu tahmin edilmektedir. Kadınlarda ki risk faktörleri de tıpkı erkeklerdeki gibidir ve aile hikayesi, yüksek kan basıncı, diyabet, sigara içimi, yüksek kolesterol ve trigliserid seviyeleri ve obezite önemli etkenlerdir. Her ne kadar mevcut risk faktörleri eşitlendiğinde bile erkeklerdeki koroner hastalık riski kadınların yaklaşık 3.5 katı olsa da kadın yaşı arttıkça bu fark ortadan kalkmakta ve riskler eşitlenmektedir. Premenopozal dönemdeki bu avantajlı durumun sebeplerinden biri de yüksek östrojen ve düşük androjen seviyelerinin sebep olduğu yüksek HDL düzeyleridir. Ayrıca total ve LDL-kolesterol seviyeleri de daha düşüktür. Menopoz ve sonrasında ise kolesterol seviyeleri giderek artar ve 60'lı yıllarda erkeklerden daha yüksek seviyelere erişir. Ancak prospektif çalışmalarda gösterilmiştir ki postmenopozal kadınlarda erkeklere göre daha yüksek kolesterol seviyelerinde koroner arter hastalıklarıyla ilişki kurulabilmiştir. Kolesterol seviyesi yüksek kadınlarda pravastatin kullanımı akut major koroner olay sıklığını yaklaşık %37 azaltmaktadır.

Optimal total kolesterol seviyesi <200mg/dL, HDL-kolesterol seviyesi >50mg/dL, LDL kolesterol seviyesi <130 mg/dL ve trigliserid düzeyi 150mg/dL olmalıdır. Ayrıca düzenli egzersiz, sigara içiminin bırakılması, doymuş yağ asitlerinden fakir diyet, kan basıncı ve şekeri kontrolü önemli koruyucu hekimlik adımlarıdır.

Postmenopozal östrojen tedavisinin LDL-kolesterol seviyelerini düşürürken, HDL-kolesterol ve trigliserid seviyelerini artırdığı bugün için bilinmektedir. Beraberinde progesteronlar olsun veya olmasın östrojen tedavisi postmenopozal dönemdeki bir kadında toplam lipoprotein seviyelerinde bir düşüşe yol açar. Beraberinde hiperkolesterolemik kadınlara HMG-CoA redüktaz inhibitörleri verilmesi ise tek başına östrojenin sağladığından daha ideal bir lipid profiline katkıda bulunabilir. Östrojenin hayvan deneylerinde

ve insanlar üzerinde yapılmış ve rapor edilmiş kardiyovasküler sistem üzerindeki diğer etkileri şunlardır: periferik dirençte azalma ve vazodilatasyona bağlı perfüzyonda artış, nitrik oksit sentezinde artış, endotelden bağımsız koroner arterlerde dilatasyon, sol ventrikül dolma ve atım hacminde artış, kalp kasları üzerine direkt inotropik etki, santral vücut yağlanmasına karşı eğilimde azalma, açlık glukoz ve insülin seviyelerinde düzelme, lipoprotein oksidasyonunun inhibisyonu, daha düşük fibrinojen ve plasminojen seviyeleri sonucu artmış fibrinolisis, aterosklerozisin erken bir bulgusu olan damar duvarındaki intimal kalınlaşmanın inhibisyonu, endotel hücrelerinin iyileşmesinin hızlanması, makrofajların damar duvarına infiltrasyonunun inhibisyonu, ACE ve renin seviyelerinin inhibisyonu ile homosistein seviyelerinde azalma.

Tüm bu teorik bilgiye karşın, klinik uygulamalar söz konusu olduğunda HT'nin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi gerçekten de beklendiği gibi olumlu mudur? WHI çalışmasına kadar ki mevcut gözlemsel çalışmalar gözden geçirildiğinde östrojen kullananlarda kardiyovasküler hastalık riskinin yaklaşık %50 daha az olduğu rapor edilmektedir. Postmenopozal kadınlarda östrojen alan ve almayan kadınlarda anjiyografik olarak koroner arterlerin tarandığı çalışmalarda da östrojen kullanımının kardiyovasküler sistem üzerine belirgin bir koruyuculuğu fark edilmiştir. Ayrıca HT aldığı sırada myokard infarktüsü geçiren veya konjestif kalp yetmezliği olan kadınlarda da yaşam beklentisi üzerine olumlu etkiler gözlenmiştir. Nurses Health çalışmasında da yaklaşık 20 yıl boyunca takip edilen ve halen HT kullanan hastalarda yaşa bağımlı relatif koroner hastalık riskinin %39 daha az olduğu ve %37 daha az mortalitenin söz konusu olduğu belirtilmiştir. Bütün bu olumlu etkilerin yanında, tanımlanan gözlemsel çalışmaların eleştirilmeleri gereken noktalardan birisi de, HT alan hastaların çoğunlukla kendi sağlığına daha önem veren ve beslenmesine, yaşam koşullarına daha dikkat eden insanlar olduklarının gözardı edilmesiydi. Ayrıca bu hastalar daha sık doktor kontrolüne gelmekte, sağlık hizmetlerine daha rahat ulaşmakta ve koroner arter hastalıkları açısından daha sık taranmaktaydılar. Ancak, kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörlerinin eşitlendiği grupları karşılaştıran çalışmalarda yine östrojen verilmesinin olumlu etkileri gözlenmiş ve gözlemsel sonuçların sadece 'sağlıklı denek etkisi' ile açıklanamayacağına karar verilmiştir.

Gözlemsel çalışmalarda ortaya konan HT ve kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu etkileri, o dönem için neredeyse ortak bir karar olarak görülsede, inme ve serebrovasküler olay (SVO) ile HT arasındaki ilişki biraz daha tartışmalıydı. Çoğu çalışmada östrojen veya östrojen-progesteron verilmesinin SVO sıklığını etkilemediği veya az miktarda artırabileceği rapor edilmekteydi. 1971-1975 yılları arasında 1910 kadını takip eden bir çalışmada ise HT kullanımının SVO riskini %31, SVO'ya bağlı mortaliteyi ise %63 azalttığı rapor edildi.

Eski gözlemsel çalışmalardan elde edilen olumlu etkilerin yeni klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlarla uyuşmadığını bugün için bilmekteyiz. HT'ye bakış açımızı geceyle gündüz kadar değiştiren bu çalışmalardan en çarpıcı olanı WHI (The Women's Health Initiative) çalışmasıdır. 1992 yılında organize edilen çalışmanın bitiş tarihi 2005-2007 olarak planlanmıştır. 1993 ve 1998 arası 40 klinik merkezden, yaşları 50-79 arası olan yaklaşık 161.000 kadını değerlendirmiştir. Bu kadınlardan 10.739 tanesi histerektomize olan hastalarda sadece östrojen veya plasebo verilmesinin etkileri açısından değerlendirilirken, 16.608 kadın ise östrojen ve progesteron ile plasebo açısından randomize edilerek yine prospektif olarak takip edilmiştir. Mevcut doküman ve verilerin belirli aralıklarla izlendiği süreçlerden 2002 Mayıs ayına gelen dönemde, östrojen-progesteron alanların takip edildiği çalışmada, plasebo grubuna göre istatistikî olarak artmış ve kabul edilemez meme kanseri ve kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle planlanandan 3 sene önce durdurulmak zorunda kalmıştır. 2002 yılında östrojen-progesteron kolu erkenden sonlandırılrsa da sadece östrojen kolunun takip edilmesine karar verilmiştir. Ancak, 2004 Mart'ına gelindiğinde artmış inme riski ve demans veya kognitif fonksiyonlarda azalmaya bağlı artmış eğilim sebebiyle 6.8 yıllık takip sonrası çalışmanın bu kolu da durdurulmuştur. Bu kolda kardiyovasküler hastalık riskinde bir azalma veya meme kanseri riskinde bir artış saptanmamıştır.

WHI çalışmasının sonuçlarına göre östrojen ve progesteron alan kolda kardiyovasküler hadise relatif riski 1.24, ölümcül olmayan myokard infarktüs riski 1.28'dir []. Bu sonuç; 10.000 kadın 1 yıl boyunca HT aldığında 6 tane yeni kardiyovasküler olay demektir. Bu risk, özellikle ilk 2 yıl fazla görülmüş ve tedavi altında yıllar geçtikçe düşüş gözlenmektedir. Ayrıca, özellikle ileri yaştaki kadınlarda (>60 yaş veya

menopozdan sonra 20 yıl veya fazla geçenlerde) bu riskin daha belirgin olduğu alt grup analizinde rapor edilmiştir. Sonuç olarak WHI yazarları, HT'nin postmenopozal dönemde kardiyovasküler hastalıktan birincil korunma amacıyla reçete edilmemesi gerektiğini, dokümanede edilen bir fayda gözlemleyemedikleri gibi bazı gruplarda olumsuz etkilerinin de olabileceğini belirtmişlerdir. Bunun yanında östrojen-progesteron alan hastalarda fatal değil; ancak iskemik inme relatif riskinin 1.44 kat arttığını da rapor etmişlerdir. Venöz tromboemboli relatif riskinde ise 2.07, pulmoner tromboemboli relatif riskinde ise 2.13 katlık bir risk artışı da söz konusudur. Bu dezavantajların yanı sıra kolorektal kanser sıklığında %37'lik, kalça kırığında ise %33'lük bir azalma eş zamanlı olarak saptanmıştır.

HT'nin kardiyovasküler hastalık üzerine olan ikincil korumasını değerlendiren HERS çalışmasında ise daha önce kardiyovasküler hastalığı dokümanede edilmiş hastalar randomize edilerek iki kola ayrılmıştır. Birinci kola EP diğer kola ise plasebo verilmiştir. Her iki kolda ölümcül olmayan myokard infarktüsü ve koroner ölüm sıklığı açısından bir fark saptanmamıştır. Ancak, tedavinin birinci yılında EP verilen grupta kontrol grubuna göre giderek artan koroner olay riskinde artış saptanmıştır. Bu artış tedavi süresi boyunca artmakta ve 3-5 yıl sonunda yeni koroner olay sıklığında daha az bir artış dikkati çekmektedir. 3-5 yıllık tedavi sonunda nisbeten azalan koroner olay sıklığındaki artış akla şu soruyu getirmiştir: acaba belli bir tedavi süresi sonunda koroner olay riski HT kolunda kontrol koluna göre azalmaya başlayabilir mi? Bu soruya cevap vermek amacıyla hastalar ortalama 2.7 yıl daha izlendiler (HERS-II); ancak, risk azalması HT alan kolda yine saptanmamıştır. HERS I ve II çalışmalarında ayrıca ikincil sonuç olarak venöz tromboemboli riskinde 2 kat, cerrahi gerektiren safra kesesi hastalıklarında ise %50'lik bir artış saptanmıştır. Dolayısıyla, HT ile kardiyovasküler hastalık açısından korunma sağlanmadığı gibi potansiyel bazı sağlık problemlerinde de artış net bir biçimde ortaya konmuştur.

2002 yılında yapılan bir başka çalışmada (WAVE=Women's Angiographic Vitamin and Estrogen trial) ise koroner hastalığı anjiyografik olarak kanıtlanmış hastalar 3 kola ayrılmışlardır. Birinci kola EP, ikinci kola antioksidan ve vitamin kombinasyonları, üçüncü kola ise plasebo verilerek randomize edilmişlerdir. Ancak, ne HT verilen ne de vitamin-antioksidan verilen kolda fayda gösterilememiştir.

İngiltere’de yapılan bir başka çalışmada ise (ESPRIT=Estrogen in the Prevention of ReInfarction Trial) daha önce myokard infarktüsü geçirmiş 50–69 yaş arası kadınlar östrojen ve plasebo kollarına randomize edilmişler ve 24 ay sonunda reinfarktüs ve ölüm oranları arasındaki fark karşılaştırılmış ancak kollar arasında yine fark saptanamamıştır. Bütün bu klinik çalışmaların ışığında Ocak 2003 tarihinde FDA, östrojen ve östrojen /progesteron kombine tedavisinin konumunu değiştirmiş ve kardiyovasküler hastalıktan korunma amacıyla reçete edilemeyeceği kararına varmıştır.

### **Meme kanseri**

51 çalışmanın ve 100.000’den fazla kadının değerlendirildiği bir tekrar analiz çalışmasında şu sonuçlar ortaya çıkmıştır: <sup>(1)</sup> herhangi bir zamanda HT alan kadınlarda relatif risk 1.14’dür, <sup>(2)</sup> en az 5 yıldır HT kullanan ve halen devam eden kadınlarda risk 1.35’dir ve artan kullanım süresiyle uyumlu olacak şekilde risk artmaktadır, <sup>(3)</sup> halen kullananlarda metastaz değil lokal meme kanseri sıklığında bir artış mevcuttur, <sup>(4)</sup> ailede meme kanseri hastalığı hikayesi olanlarda ek risk artışı saptanamamıştır,<sup>(5)</sup> mevcut risk artışı en çok düşük vücut kitle indeksine sahip kadınlarda fazladır.

2002 yılında rapor edilen WHI çalışması, yukarıda da tarif edildiği üzere EP alan hastalarda, çalışmaya başlamadan önce tahmin edilen meme kanserinde ki risk artışından daha fazla bir risk ortaya çıkardığı için çalışmanın EP kolu planlanandan daha önce sonlandırılmak zorunda kalmıştır. 0.625mg/d konjuge östrojen ve 2.5 mg/d medroksiprogesteron asetate verilen kolda plasebo koluna göre artmış meme kanseri riski doğrulanmıştır. Sonuçlara göre saptanan meme kanseri vakaları tanı aldıklarında daha ileri evrededir, lenf nodu metastazı sıklığı daha fazladır ve artmış anormal mamografi sıklığıyla da beraberlik göstermektedir. Ancak, tümör özellikleri açısından grade, reseptör durumu ve histoloji açısından plasebo grubunda saptanan meme kanseri vakalarına göre bir farklılık saptanamamıştır ve meme kanseri riski özellikle 5. seneden sonra belirgin hale gelmektedir. Kabaca bir hesap yapmak gerekirse, 10.000 kadın 1 yıl boyunca EP tedavisi aldığında 8 tane yeni invaziv meme kanseri ortaya çıkmaktadır. Bu riskler her ne kadar düşük olsa da 10.000.000 kadının aktif olarak HT tedavisi aldığı düşünülüğünde yeni vaka sayısının hiçte az olmadığı anlaşılmaktadır.

Ancak, WHI çalışmasında teyit edilen bir nokta da ailede meme kanseri riski olmasının HT için bir kontraindikasyon oluşturmadığıdır.

1996–2001 yılları arasında 1.084.110 kadını takip eden bir milyon kadın çalışmasında ise ara verilen süreden ve kullanılan prepratlerden bağımsız olarak eskiden HT almış kadınlarda meme kanserinin artmadığı rapor edilmiştir. WHI çalışmasından farklı olarak sadece konjuge östrojen ve medroksiprogesteron asetate kombinasyonu değil, bir çok oral (tibolon dâhil), transdermal ve implant yolla uygulanan HT prepratları da gözlemlenmiştir. Ancak, halen östrojen kullananlarda 1.3 kat, östrojen-progesteron kullananlarda ise 2.0 kat relatif risk artışı saptanmıştır.

Bugün için net olarak HT’nin yeni meme kanseri oluşumuna mı sebep olduğu yoksa mevcut odakları saptanabilir hale mi getirdiği net değildir. Ancak, hastalara mutlaka relatif riskin az da olsa arttığını, sigara içimiyle ortaya çıkan 10-20 katlık akciğer kanseri relatif riskinin yanında çok büyük bir artış olmayabileceğini belirtmekte fayda vardır. Ayrıca, HT altındayken meme kanserinden ölme riskinin HT almayıp meme kanserine yakalanan birine göre daha az olabileceği de belirtilmelidir. Bunun sebebi muhtemelen HT alan hastaların yukarıda da belirtildiği gibi daha sık takip ve muayene edilmeleri olabilir.

Kısaca diğer malignitelerden de bahsetmek gerekirse WHI çalışması sonrasında endometrium kanseri, over kanseri, servikal kanser riskinde HT alanlarda relatif bir risk artışı gözlemlenmemiştir.

### **Osteoporoz**

Kemik dokusu bilindiği üzere süreli bir kemik yapımının (osteoblastik) ve yıkımının (osteoklastik) olduğu sürekli dönüşüm içindeki aktif bir organdır. Osteoporoz ise daha çok ileri yaştaki popülasyonu ilgilendiren ve normal mineral-matriks oranına karşın azalmış kemik kitlesi sebebiyle artmış kırık tehlikesi ile beraberdir. Bu tanım çok geniştir ve klinik olarak elverişli bir tanımlama da değildir. Bu yüzden bazı yazarlar bazı spesifik kemiklerdeki yoğunluk kaybı olarak tanımlarlar. Bu inceleme miktarı kemiklerin minimal travmayla kırılması veya kırılmaya karşı aşırı hassasiyeti olması noktasına kadar varmaktadır. Ancak, kortikal ve trabeküler kemik kaybının derecesinin

osteoporoz tanısı için ortaya konmasının gerekliliği özellikle henüz kırığı olmayan hastalar için bir bilinmezdir. Çünkü yaşlı hasta popülasyonundaki spinal vertebra, radius veya femur boynunda meydana gelen osteoporoz-ilişkili kemik kırıklarında neredeyse bir epidemik söz konusudur. Toplumlarda giderek artan yaşam süresi nedeniyle de bu sorun giderek daha da artacak bir sağlık problemi gibi durmaktadır.

Menopoz sırasındaki toplam kemik kitlesi ve menopoz sonrası ortaya çıkan kemik kaybı hızı kırık riskiyle doğrudan ilişkilidir. Her ne kadar kemik dokusunda kayıp en çok menopoz zamanında belirgin olarak artsa da osteoporoz-bağımlı kırıklar asıl yıllar sonra artmaktadır. 90 yaşında yaşlı kadınların %30'unda vertebra kırığı olacağı ve bunlarında %20'sinin 3 ay içinde ölümlerine sonuculanacağı tahmin edilmektedir. Ölümlerinde en büyük sebebi uzamış immobilizasyona bağlı komplikasyonlardır. Ayrıca osteoporoz aşırı hale geldikten sonra tedavi süreci daha da zorludur.

Osteoporoz tedavisi multifaktoriyeldir ve yaş en önemli faktördür. Bütün kadınlarda kemik kaybı yaklaşık 30'lu yaşlarda başlar ve hayatları boyunca devam eder. Menopoz öncesi kemik kaybı her yıl başına %1'dir. Menopoz sonrası ise östrojen tedavisi olmayanlarda yıllık kayıp yaklaşık %5'tir. Kayıp miktarı yaşla birlikte giderek artar. Kalıtım ise bir kadının hayatı boyunca ulaşabileceği maksimum kemik yoğunluğu miktarı açısından önemli bir belirleyicidir. Genel olarak; Afrikalı, Amerikalı kadınlar daha yüksek maksimum kemik yoğunluğuna ve bununla ilişkili olarak da daha az kırık oranlarına sahiptirler. Ailede osteoporozu olan bireylerin varlığı da aynı derecede önemli bir risk faktörü olabilir.

Osteoporoz için üçüncü bir faktör östrojen durumudur. Hormon replasman tedavisi olmayan postmenopozal kadınlar kemik dokularının her yıl %3-5 kadarını kaybetmektedirler. Bu kayıp en çok menopozdan sonraki 5 yılda fazladır ve kemik dokusunun yaklaşık %20'si bu dönemde kaybedilmektedir. Cerrahi menopozda ise doğal menopoza göre osteoporoz riski daha fazladır; çünkü hastanın östrojensiz hayat süresi daha uzundur. Östrojenin osteoblast aktivitesi üzerine hem direkt etkisi vardır hem de kalsiyum dengesi üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir.

Kemik kaybına etki eden dördüncü faktör diyetle alınan kalsiyum miktarıdır. Kalsiyumun günlük diyetle düzenli olarak alınmasının premenopozal kadınlarda

ki kemik kaybına olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Postmenopozal dönemde ise 1000 mg/gün kalsiyum alımı ve beraberinde östrojen takviyesi kemik kaybını önlemek için yeterlidir. Kalsiyum tedavisi, kalsiyum karbonat tabletler veya kalsiyum sitrat şeklinde olabilir. Ayrıca bu miktardaki kalsiyum desteği böbrek taşı riskini de artırmamaktadır. Ancak, konstipasyon veya şişkinlik gibi bazı gastrointestinal semptomlarla beraberlik gösterebilir.

Kemik yoğunluğunu koruyan ve osteoporoz riskini azaltan diğer bir faktör ise fizik aktivite ve sigara içilmemesidir. Ancak ileriki dönemde osteoporozla ilgili kırıklardaki etkisinin ne olduğuna dair kontrollü çalışma yoktur.

Günümüzde osteoporoz kadınlarda taranması gereken bir durum olarak bazı yazarlar tarafından kabul edilmektedir. Bunun sebepleri şunlardır: <sup>(1)</sup>osteoporoz sık karşılaşılan bir tanıdır, <sup>(2)</sup> yüksek mortalite, morbidite ve ekonomik kayıpla ilişkilidir, <sup>(3)</sup> nispeten doğru ve kolay uygulanabilir tarama yöntemleri mevcuttur, <sup>(4)</sup> tedavisi etkilidir. Bütün bunların karşısında Dünya'da osteoporozun kesinlikle taranması gereken bir durum olup olmadığına dair halen süren tartışmalar mevcuttur. Bunun en büyük sebebi tedavinin etkinliğine olan inançsızlıktır. ABD'de yapılan bir çalışmada kemik mineral dansitesi 2,5 SD altında olan kadınlarda osteoporozla ilgili kemik kırığı prevalansı %13-18 arasında bulunmuştur. Ancak bugün için etkinliğini kanıtlamış birçok etkin östrojen dışı preparat mevcuttur.

Osteoporoz; düşük kemik kitlesi, mikromimari kemik yapısında bozulma ve artmış kemik frajilitesi olarak tanımlanabilir. Günümüzde kullanılan tarama testlerinde son iki özellik henüz taranamamaktadır. Çünkü mikromimari yapının gözlemlenebilmesi için kemik biyopsisi gerekmektedir ve rutin taramada kullanılmayacak kadar invaziv bir işlemdir. Ayrıca minimal travma veya travmasız kemik kırıkları da bize osteoporoz tanısı koyduracaktır. Böyle bir hasta da osteoporoz tanısını doğrulamak için ileri tetkiklere gerek yoktur.

Kemik mineral dansitesi en sık kullanılan osteoporoz tarama testidir. Dünya sağlık örgütü kemik mineral dansitesinin genç bireylerde kendi yaş ve cinsiyetine göre değerinin -1 ve -2,5 arasında olmasını osteopeni, -2,5'in altında olmasını ise osteoporoz olarak tanımlamaktadır. -2,5 kırık için eşik değer kabul edilmektedir. Tarif edilen Standard sapma, T skoru olarak tariflenmektedir. Günümüzde kemik



dansitometresi (BMD) dışında da osteoporoz tanısı amacıyla kullanılan diğer görüntüleme veya biyokimyasal işaretleyiciler mevcuttur. Kemik turn-over'ını göstermeye yarayan biyokimyasal testler tarama için uygun değildir; ancak kemik ölçümüyle beraber uygulanabilirler.

Günümüzde genel kabul edilen yaklaşım 65 yaş üstü osteoporoz için risk faktörlerinin olmadığı olgularda taramanın yapılmasıdır. Ayrıca 60 yaş üstü osteoporoz için risk faktörlerinin mevcut olduğu olgularda da takip yapılmalıdır. Ancak erkekler, premenopozal kadınlar ve beyaz ırk dışı kadınlarda osteoporoz taramasının gerekliliği tartışma konusudur. Postmenopozal dönemde olup fakat 65 yaşın altındakilerde ise tarama yapılması konusunda hastanın bireyselleştirilmesi ile karar verilmelidir.

Bir çok randomize, plasebo kontrollü çalışmada (WHI çalışması dâhil), östrojen tedavisinin postmenopozal dönemde azalmış kemik kırığı insidansı ile beraberlik göstermiştir. Östrojen tedavisi osteoporozu etkin bir şekilde önler ve tedavi eder. WHI çalışmasında osteoporotik kırık riski HT alanlarda 0.76, spinal kırık riski 0.65, kalça kırığı riski 0.67, ön kol kırığı riski ise 0.71'dir. Bu çalışmanın sonucu bizlere sadece osteoporozluların alınmadığı kitlelerde HT'nin olumlu etkisine işaret etmektedir.

Östrojen tedavisine başlama yaşının literatürde önemi tartışmalıdır; ancak bazı çalışmalarda menopozdan hemen sonra tedaviye başlamanın kırık riskini sonradan başlanan gruba göre belirgin olarak azalttığı saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise daha önce tedaviye başlanmış ve halen devam eden hastaların, hiç östrojen almamış veya kullanıp tedavisi kesilmiş hastalara göre kırık oranları daha az bulunmuştur. Östrojeni kullanıp bırakan hastaların KMD değerleri, hiç kullanmayanlara göre daha iyi, ancak başlayıp halen tedavisine devam eden hastalara göre ise daha zayıftır. Ancak sürekli östrojen alan hastaların grubunda da %20 kırık oranı saptanmıştır. Bu da bize uzun dönem östrojen tedavisinin osteoporozla ilgili kırık riskini azalttığını ancak tamamen ortadan kaldıramayabileceğini hatırlatmaktadır. Ayrıca, endometriumu korumak amacıyla verilen progesteronun ise ister siklik ister sürekli olsun kemik üzerine koruyucu etkisi saptanmamıştır.

Tanısı konmuş osteoporozun tedavisi kapsamında, her ne kadar östrojen tedavisi osteoporozun sadece profleksisi için onaylanmış tedavisi için onaylanmamış

olsa da, literatürdeki mevcut veriler, tedavisinde ve vertebral kırık riskinde de anlamlı düzelme sağlayabileceğini göstermektedir. Osteoporoz için östrojen tedavisi her ne kadar menopozdan hemen sonra verildiğinde maksimum etkinliğe ulaşıyor olsa da 75 yaşından sonra başlansa ve 9 ay kadar kısa bir süre verilse bile plaseboya göre anlamlı şekilde kemik yoğunluğunda artma olmaktadır.

Bugün için, ilgili başlıklarda ortaya konan HT'nin olası etkilerinden dolayı, sadece osteoporozdan korunmak veya tedavi etmek için HT önerilmemekte; yerine etkinliği kanıtlanmış diğer alternatifler tercih edilmektedir. Alternatif yaklaşımlardan bir tanesi olan ve bir selektif östrojen agonisti/antagonisti olan raloksifen 4 yıllık kullanım sonrasında vertebral kırık riskinde 0.64'lük relatif riski yakalamaktadır. Spinal olmayan kırıklar üzerine etkinliği saptanmamıştır ve olumlu etkileri eş zamanlı yapılan BMD'lerle paralellik göstermemektedir. Bir miktar sıcak basması semptomları artırabileceği için özellikle yeni menopoza giren bireylerde tercih edilmeyebilir. Alendronat ve risedronat gibi bifosfonatlar tıpkı raloksifen gibi osteoporoz profleksisi ve tedavisinde onaylanmış ajanlardır ve 2 yıllık kullanım sonrası spinal ve femoral BMD değerlerinde %5-6 artma, spinal kırıklarda %48, kalça kırıklarında %51 azalma sağlamaktadırlar. Kalsitonin kullanılması ise spinal BMD'de %2-3'lük artış ve spinal kırıklarda %33'lük iyileşme sağlamaktadır. Kalsitoninin femoral BMD ve kırık riski üzerine etkinliği net değildir.

Menopoz ve osteoporoz varlığındaki tartışmalı konulardan biri de ek kalsiyum takviyesidir. Normal beslenmeye sahip bir kadının günlük kalsiyum alım miktarı yaklaşık 500mg'dır. Bu kapsamda östrojen alan bir kadında toplam ihtiyaç 1000 mg olduğundan ek 500 mg, östrojen alamayan bir kadında ise toplam ihtiyaç 1500mg/gün olduğundan ek 1000mg/gün kalsiyum alınması önerilebilir. Vitamin D alınması ise özellikle 70 yaşından ileri kadınlarda 800U/gün olarak tavsiye edilmektedir. Finlandiya'da ve Fransa'da yapılan iki ayrı çalışmada kalsiyum ve vitamin D verilmesi kalça kırıklarında %43 iyileşme sağlamıştır.

## Sonuç

Yakın zamana kadar, östrojen-progesteron kombine tedavisinin postmenopozal dönemde osteoporozdan, demansdan ve aterosklerotik hastalıklardan koruyucu etkisinin olduğu gözlemsel ve retrospektif çalışmalarda öne sürüldüğünden dolayı post-

menopozal kadınlara uzun dönem (beş yıldan fazla) yaygın olarak verilmiş ve bu uygulama yaklaşık 20-30 yıl boyunca tüm Dünya'da geniş kullanım alanı bulmuştur. Ancak, yapılan son prospektif ve klinik çalışmalarda östrojenin postmenopozal dönemde kardiyovasküler hastalıkları önlemediği veya geciktirmediği saptanmış; ayrıca, koruma yapmamasının ötesinde kardiyovasküler hastalık riskinde hafif bir artışı da beraberinde getirebileceği anlaşılmıştır. İnme, venöz tromboembolizm ve meme kanserinde de mevcut risklerde artış olabileceği aynı çalışmalarda ortaya konmuştur. Bugünkü bilgilerimiz ışığında, orta-ağır sıcak basması dışında HT'nin kesin endikasyonu mevcut değildir ve osteoporoz ile vajinal atrofi dahil olmak üzere bir çok postmenopozal semptomda etkin alternatif yaklaşımlar mevcuttur. Sıcak basmasının varlığında da mümkün olan en düşük dozda östrojen prepratları, mümkün olan en kısa süre boyunca hastalarla olası yan etkiler tartışıldıktan sonra verilebilir.

### **Kaynaklar**

- 1-Al-Badr, A., S. Ross, D. Soroka and H.P. Drutz. What is the available evidence for hormone replacement therapy in women with stress urinary incontinence? *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(7): p. 567-74.
- 2-Barnes, J.F., E. Farish, M. Rankin and D.M. Hart. A comparison of the effects of two continuous HRT regimens on cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2002; 160(1): 185-93.
- 3-Bliss, J.M. and R. Gray. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9392): p. 1328-9; author reply 1330-1.
- 4-Bundred, N.J. and J. Morris.. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9392): p. 1329; author reply 1330-1.
- 5-Chlebowski, R.T., S.L. Hendrix, R.D. Langer, M.L. Stefanick, M. Gass, D. Lane, R.J. Rodabough, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(24):3243-53.
- 6-Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).. *JAMA* 2001;285(19): p. 2486-97.
- 7-Gallagher, J.C., D.J. Baylink, R. Freeman and M. McClung.. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4717-26.
- 8-Garton, M. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9392): p. 1328; author reply 1330-1.
- 9-Grodstein, F., J.E. Manson, G.A. Colditz, W.C. Willett, F.E. Speizer and M.J. Stampfer. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133(12): p. 933-41.
- 10-Gull, B., B. Karlsson, I. Milsom and S. Granberg. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2): 401-8.
- 11-Loprinzi, C.L., J.W. Kugler, J.A. Sloan, J.A. Mailliard, B.I. LaVasseur, D.L. Barton, P.J. Novotny, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9247): 2059-63.
- 12-Patterns of use of hormone replacement therapy in one million women in Britain, 1996-2000. *Bjog.* 2002; 109(12): 1319-30.
- 13-Speroff, L., ed. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7 ed.. Menopause and the perimenopausal transition., Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. 2005, pp: 621-88.
- 14-Stearns, V., K.L. Beebe, M. Iyengar and E. Dube. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(21): 2827-34.
- 15-Waters, D.D., E.L. Alderman, J. Hsia, B.V. Howard, F.R. Cobb, W.J. Rogers, P. Ouyang, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;288(19): p. 2432-40.