

Dr.Kader ERYAVUZ*
Yard Doç Dr.Cazıp ÜSTÜN**

Toplumların ortalama yaşam sürelerinin azama sına bağlı olarak menopozdaki kadın sayısı da giderek artmaktadır. Perimenapozal dönemde dolaşımdaki östrojen seviyesinin düşmesiyle östrojen reseptörü bulunan över, endometriuni, vagen epiteli ve üriner sistemde, hipofalamusta, kardiyovaskülei sistemde ve deride bazı değişiklikler olur Şimdiye kadar östrojen reseptörü teshil edilemeyen kemik dokusu da östrojen eksikliğinden etkilenilmektedir. Tedavi edilmeyen kadınlar yaşamlarının yaklaşık üçte birini bu metiapoza semptomlarla birlikte geçirirler (1,2).

Östrojen tedavisi ile ömrü kısaltan bu sektiller önlenebilir. Tedavinin fayda/zarar oranı çok yüksek olduğundan amaç, az sayıdaki yüksek riskli hastayı teşhis edip, kalan grubu hayat boyu tedaviye almak olmalıdır (3).

Fizyoloji

Her menstruel siklusta överden belli sayıda follikül harcanarak sentezlenen östrojen seviyesi giderek azalır. Östrojen ve folliküler ihibinin azalması ön hipofizdeki negatif feedback'i azaltarak FSH ve LH'yı yükseltir. Postmenapozal dönemde, premenapozal dönemin aksine FSH, LH'dan daha yüksek seviyededir (2).

Premenapozal dönemde dominant östrojen, primer olarak överde sentezlenen östradiol'dür. Postmenapozal dönemde ise >iaru az akııd form olan östron dominanttır. Överde stroma hücrelerinde ve sürrenalde sentezlenen androsteriodioti deri ve ekleri tarafından östrona dönüşmektedir (4).

Östrojenin azalmasıyla birlikte düzensiz sikluslar, menstruel kanda azalma ve menstrüasyon sayısında azalma görülür. Anovulatuvar siklusiarda pro-

gesteron eksikliği düzensiz kanamalara neden olabilir ve nihayet menopozal dönem başlar. Bugünkü ortalama menopoz yaşı 50'dir. Ancak kadınların yaklaşık %8'i 40 yaşından önce prematür menapoza girmektedir (5).

Urogenital sistem: Yumuşak doku elastikiyeti kaybolur, kas tonusu ve sekresyon azalır. Uterus küçülür, vagina incilir ve kısalır, rugal yapı kaybolur. Bu değişiklikler menopozda kanama ve disparoniye neden olabilir, vagina travma ve enfeksiyon riski artar. Uterus bağlarında ve elastik dokudaki tonus kaybı nedeniyle prolapsus, sistosel, rektose! meydana gelebilir. Vulva-vagen atrofisi genellikle menopozdan 4-5 yıl sonra görülür ve \$25'inde uzun süreli östrojen tedavisi gerekir (6).

Uretra ve mesane trigonundaki atrofi; dizüri, pollaküri, idrar kaçırma, noktüri ile karakterize rekrren bakteriyel üretrite neden olabilir. Üretra ve mesanedeki basınç değişimi stres inkotitinansa yol açabilir. Östrojen replasman tedavisi genitoüriner semptomların önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir yer tutar.

Vazomotor semptomlar: % 75-85 oranında görülür. Ani bir sıcaklık hissi ve kızarma ile başlar. En çok yüzde ve göğüste hissedilir. Kısa sürer. 30 saniye veya 5 dakika içinde geçer. Başlangıçta günde bir iki defa, çoğu kez de uykuda gelir. 5 dakikada bir gibi bir sıklıkta olabileceği gibi hatada bir iki defa da görülebilir.

Hipotalamustaki ısı merkezinden geliştiği ve östrojen eksikliğine karşı vücudun homostatik bir cevabı olduğu sanılmaktadır (3). Menapozdan 1 2 yıl önce başlayabilirse de genellikle menopozun ilk iki yılında görülür, %25'i şiddetlidir ve derhal tedavi

*Samsun SSK Hastanesi Kadın-Doğum Uzmanı, SAMSUN

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıklardan ve Doğum ABD, SAMSUN

gerektirir. 3-5 yılda tedavi sağlanır. Semptomu gide-
ren en düşük doz östrojen kullanılır.

Diğer vazomotor semptomlar; bulantı, başdön-
mesi, halsizlik, başağrısı, çarpıntı, terleme, uykusuz-
luk, hafıza bozukluğu ve ağlama nöbetleridir.

Psikolojik değişiklikler: Endokrin değişikliklerle,
sosyokültürel etkilerin ve kişinin psikolojik yapı-
sının etkileşimi sonucudur. Vazomotor semptomlar
ve uykusuzlukla ilgili de olabilirler. Şikayetler genel-
likle orta dereceli ve nonspesifiktir. Anksiyete ve de-
presyon semptomları görülebilir.

Osteoporoz: Senil osteoporoz, yaşlandıkça hem
kadın hem de erkekte görülen kemik miktarındaki
azalmadır. Kırıkların olduğu semptomatik osteo-
poroz ise beyaz ırktaki kadınlarda daha çok, obes-
lerde ve siyah ırkta daha az oranda görülmektedir.
Yatağa bağlanma ve ilk yılda %20 gibi bir mortalite
oranı yüzünden kalça kırıkları özellikle önemlidir ve
topluma büyük bir mali yük getirmektedir (3,4).

Osteoporoz etyolojisinde en önemli faktör ös-
trogen eksikliğidir. Diyetle alınan kalsiyum eksikliği,
hareketsizlik, güneş ışığı, florid ve D vitamini eksik-
liği, sigara, alkol ve kahve de osteoporozu artırmak-
tadır.

İnsanda 25-30 yaşında maksimal trabeküler ke-
mik, 35 yaş civarında ise maksimal kompakt kemik
dokusu mevcuttur. Daha sonra yılda %0,3-%0,5 ora-
nında kortikal kemikten demineralizasyon olur. Me-
napozdan sonraki 3-6 yılda kemik yıkımı hızlıdır. 65
yaşından sonra bu yıkım azalır (6).

Sonuç olarak kadının hayat boyu olan kemik
kaybının 1/3 veya 1/2'sinin östrojen eksikliği nede-
niyle meydana geldiğini söyleyebiliriz.

Osteoporoz 10 yıl gibi bir süre asemptomatik
kalabilir. Bu sürede kemik kütlesinin %5'i kaybedi-
lir (3). Kemik dansitometri metodları hem tanıda
hem de tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadır (7).
Kemik kaybının izlenmesinde en uygun yer spina'dır.
Foton absorpsiyometri, X-ray absorpsiyometri ve
kompüterize tomografi tercih edilen metodlardır
(8).

Östrojen replasman tedavisi ile menapozda ke-
mik yıkımı ve kırık riskinde azalma olduğunu göste-
ren çok sayıda çalışma mevcuttur (9). Östrojenin
etki mekanizması bilinmiyor. Tedaviyle serum kal-
siyum, fosfor, alkalin fosfat ve osteokalsin seviye-
leri ve idrarda kalsiyum ve hidroksiprolin atılımı azal-
ır. Paratiroid hormon seviyesi düşer (9). Menapoz-
da azalan kalsitonin sekresyonu uyarılır (10).

Östrojen tedavisiyle yıkım azalır, 6-24 ayda ke-
mik kütlesi stabilize olur. Ancak tedaviye devam

edilmezse kemik kaybı hızlanarak 4 yılda tedaviye hiç
başlamayan kadındaki seviyeye yükselecektir (11).

Osteoporoz oluştuktan sonra östrojen ile teda-
visi mümkün değildir. Çünkü östrojen kaybolan ke-
mik kütlesini yerine koymaz, ancak daha fazla yıkımı
önler. Bu nedenle en iyi osteoporoz profilaksisi için
tedaviye menapozdan hemen sonra başlanmalı ve en
az 10-15 yıl devam edilmelidir (9,11).

Kardiyo-vasküler hastalık (KHV): Koroner
arter hastalığı risk faktörleri, hipertansiyon, lipidemi,
diabet ve sigara'dır. Östrojen yüksek dansiteli lipo-
protein (HDL) kolesterol seviyesini arttırıp, düşük
dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü azaltarak
postmenapozal dönemde myokard infarktüs insi-
dansını ve kalp hastalığına bağlı ölüm oranını azaltır
(12).

K V H riski 40-45 yaşından önce erkeklerde daha
fazladır. Perimenapozal dönemde bu fark ortadan
kalmaktadır. Prematür menapoz giren kadınlarda
K V H riski 2,2 oranında artar. Bu risk replasman
tedavisiyel normale inmektedir.

HDL'in kolesterolün dokulardan temizlenme-
sinde, metabolizmasında ve atılımında etkili olduğu
sanılmaktadır (13). Sentetik progestinler östrogene
ters etki göstererek HDL kolesterolü azaltır ve LDL
kolesterolü yükseltirler. Uterusu olan ve K V H riski
taşıyan hastalarda bu nedenle yüksek doz östrojen
kullanılmalıdır.

Genel olarak hipertansiyonun, östrojen tedavi-
sinde relatif bir kontrendikasyon olduğuna inanılır.
Nadir olarak östrogene bağlı hipertansiyon olguları
bildirilmiştir ancak bazı çalışmalarda bu tedaviyle
sistolik ve diastolik basınçta az da olsa bir azalma
olduğu gösterilmiştir (6,13).

Endikasyonlar

1. Vazomotor semptomlar, vaginal ve üretral
atrofi, psikolojik değişiklikler
2. Osteoporoz profeksi ve tedavisi
3. K V H'tan ve buna bağlı ölümden korunma,
ailede K V H öyküsü.

Kontrendikasyonlar

Mutlak kontrendikasyonlar

1. Yakın zamanda geçirilen myokard infarktüs-
sü.
2. Yakın zamanda geçirilen serebrovasküler
hastalık veya geçici istemik atak.
3. Akut karaciğer hastalığı.
4. Meme kanseri

5. Endometrial kanser
6. Tekrarlayıcı tromboembolik hastalık
7. Teşhis edilememiş genital kanama

Relatif kontrendikasyonlar

1. İskemik kalp hastalığı
2. Stabil olmayan hipertansiyon
3. Kronik karaciğer hastalığı
4. Safra kesesi hastalığı
5. Yakın zamanda geçirilen tek bir tromboembolik hastalık
6. Diabetes mellitus,
7. Hiperlipidemi
8. Pankreatit
9. Migren
10. Epilepsi
11. Myoma uteri.

Östrogen Tedavisinin Tehlikeleri

Endometrial Kanser

Progestinlerle karşılanmayan östrogen kistik ve adenomatöz hiperplaziye neden olur. Kistik glandüler hiperplazi % 1 oranında, adenomatöz hiperplazi ise % 12 oranında adenokarsinom'a dönüşmektedir (14). Bu nedenle östrogen tedavisi alanlarda doz, kullanım süresi ve birlikte progestin kullanılıp kullanılmayışı gibi faktörlere bağlı olarak kanser riski mevcuttur (15),

Uzun süreli tedavi alanlarda, hiç kullanmayanlara göre risk 10 kat yüksektir. Risk, östrogen dozu ile de doğru orantılıdır. Östrogen kullanımından sonra görülen kanser genellikle düşük evrelidir, myometrial invazyon azdır, survi uzundur.

Progesteron östrogen reseptörlerinin yeniden dolmasını önlemekte ve 17 B estradiol aktivitesini arttırmaktadır. Bu enzim östrodiol'u daha az aktif form olan östron'a dönüştürür (11). Sadece östrogen alanlarda, östrogen ve progestin tedavisi alanlara göre risk yüksektir. Birçok araştırmaya göre 10-14 günlük bir siklik progestin kullanımı hiperplazi insidansını hemen hemen sıfıra indirmektedir (11,14,16). Progestinler lipid kolesterolü yükselterek, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü düşürürler (11). Aşağıda da belirtileceği üzere progestinlerin de memede kanser riskini arttırdığı bazı yayınlarda bildirilmektedir (15). Bu nedenle progestin dozu minimize olmalıdır.

Meme Kanseri

Meme kanseri çok faktörlü bir hastalıktır ve östrogenin etkisi açıklık kazanmamıştır. Bazı yayınlarda östrogen tedavisiyle meme kanseri riskinde küçük

bir artış gözlenmiştir. Bazı yayınlarda ise bu riskin olmadığı, üstelik tedavi sırasında kanser gelişenlerde prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir (6). Endometriyumda olduğu gibi, progesteron un meme dokusu üzerinde büyümeyi önleyen bir etkisi yoktur. Bu nedenle tedavide progestinlerin koruyucu rolü henüz açıklık kazanmamıştır, Progestinlerin de memede kanser riskini artırdığı ve sadece östrogen alanlara göre kombine tedavi alanlarda meme kanseri oranının yüksek olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (15).

Tedavideki hastalara kendileri tarafından ayda bir, doktor tarafından yılda bir meme muayenesi önerilmelidir.

Koagülasyon ve Tromboz

Östrogenler vazodilatasyon yapan endotelial prostasiklin üretimini azaltır. Sentetik östrogenler bu aktiviteyi artırabilir, progestinler ise artırabilir ya da azaltabilirler (6). Yüksek riskli grupta östrogen alan kadınlara günde 60-80 mg aspirin verilmelidir.

Bir çalışmada etinil estradiol ve DES gibi östrogenlerin trombosit agregasyonu üzerinde gösterilmemiştir. Sentetik östrogenler faktör 2,7,9,10,12 ve fibrinogeni'ni yükseltir, merhem yada implantlar ise etkilemezler.

Klinik çalışmalarda östrogen tedavisindeki postmenapozal kadınlarda tromboemboli riskinde bir artış görülmemiştir. Östrogen, fibrinolitik plazminogen'i ve plazminogen aktivitesini artırır.

Nörolojik etkiler: Östrogenler baş ağrısını ve migren'i artırabilir. Doz azaltılarak yada testosteron ile tedavi sağlanabilir.

Tedavi

Tedavide aşağıdaki östrogenler kullanılır

1. Östradiol (mikronize östradiol)
2. Östron (piperazin östron sülfat)
3. Konjuge östrogenler
4. Etinil östradiol
5. Dietilstilbestrol (DES)

Aynı etkili dozlar düşünülüyorsa hiçbir östrogen yada progestin'in diğerine üstünlüğü yoktur. 5 mg DES, 5 mg estradiol, 3.75 mg konjuge östrogen, 3.75 mg östron sülfat, 0.05 mg etinil estradiol, 0.08 mg mestranol aynı biyolojik etkinliktedir. Etkinlik genellikle vagen mukozası tnatürasyon indeksi, servikal mukus ferning testi ve endometrial proliferasyon ile ölçülür (11). Etkinlik ayrıca gonadotropin (PSH, LH), supresyonu, hepatik protein üretimi, üriner kalsiyum'daki azalma ile de ölçülebilir (6).

Aktif form serbest östrojen'dir. Dolaşımdaki östrojen'in %2-3'ü serbesttir, %30'u seks hormon bağlayan globulin'e, %60'ı albumin'e bağlıdır. Serbest hormon hedef organdaki reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir.

Replasman tedavisinde en çok kullanılan Östrojen gebe kısırağın idrarından elde edilen konjuge östrojen'dir. Oral yada intravaginal yol ile yeterince absorbe olurlar (11).

Östrojen dozu, osteoporozu ve semptomları önleyebilecek minimum doz olmalıdır. Kemik kaybını önleyecek minimal doz 0.625 mg/gün konjuge östrojen'dir.

Transdermal formların da lipidler ve kemik üzerinde oral preparatlar kadar etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.

Östrojen + progesteron tedavisi: Doğal progesteron'un oral yoldan emilimi zayıf olduğu için sentetik medroksiprogesteron asetat ve 19-norprogesterinler (norgestrel, norethindrone ve noretynodrel) kullanılmaktadır. Bu progesterinler oral, vaginal ve parenteral uygulanabilir.

Progesterinlerin kemik üzerinde antirezorptif etkileriyle Östrojene sinerjik olarak kemik kütlelerini artırdıkları gösterilmiştir. Lipid metabolizmasına ise östrojenlerin tersi etki gösterirler. Ancak bugüne kadar oral mikronize progesteronun lipid metabolizması üzerinde kötü bir etkisi gösterilememiştir.

En sık uygulanan şemada Östrojen ve progesterin siklik olarak verilir. Her ayın 1-25 günlerinde 0.625 mg/günde konjuge östrojen'e son on gün 5 mg/günde medroksiprogesteron asetat ilave edilir.

Diğer bir şema da Östrojen yılda 365 gün olarak devamlı verilirken, her ayın lik 10 veya 14 günde progesterin ilave edilmektedir.

Endometriumu koruyacak ve lipidlere en az etkiyi gösterecek progesterin dozu henüz bilinmemektedir. 0.35 mg norethindrone veya 5 mg medroksiprogesteron asetat'in yeterli olduğu düşünülmektedir (11).

Mastalji, ödem, premenstrüel irritabilite, dismenore ve menstrüasyonun başlaması gibi nedenlerle tedavinin kabulü zor olabilir. 10-14 günlük progesterinden sonra %80-90 hastada düzenli geri çekilme kanamaları görülecektir. Kanama istemeyen kadınlarda günde 0.625 mg konjuge östrojen ve 2.5 mg medroksiprogesteron asetat kombinasyonu sürekli olarak uygulanmaktadır (17).

Tedavide nadiren bir diüretik ve progesteroglandin inhibitörü gerekebilir.

Histerektomili kadınlara progesterin ilavesi konusu halen tartışmalıdır. İlave progesteron'un meme kanseri riskini artırdığını gösteren yayınlar vardır.

Östrojen replasman tedavisinde endometrium biyopsisi gereği ve sıklığı konusu kesinlik kazanmamıştır. Anormal kanama durumunda ve 1-3 yılda bir biyopsi önerilmektedir.

Yan etkileri dışında tedavinin kabulünü engelleyen en önemli faktör kanser korkusudur. Bir çalışmada ilk defa hormon reçetesi verilen kadınların %20'si 9 ay içinde tedaviyi bırakmış, %10'u arasıra kullanmış, %20-30'u ise hiç kullanmamıştır (14). Bu konuda hekimin etkisi çok önemlidir. En olumlu öneriler "kanseri yapmayacağı" ve "sıcak basmalarını durduracağı" önerileridir. Kullanımı engelleyen diğer bir neden kadınların bu tedaviyi bilmemeleridir. Hekim bu tedaviyi benimsemeli ve östrojen eksikliğinin bir osteoporoz nedeni olduğunu menapozu giren her hastasına açıklamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ferguson KJ, Hoegh C, Johnson S. Estrogen replacement therapy; a survey of women's knowledge and attitudes. Arch Intern Med 1989; 149:133-6.
2. Utien WH. Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency. A review. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1828-31.
3. Mishell DR. Jr. Estrogen replacement therapy; an overview. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1825-7.
5. Coldam CB, Anderson SC, Anliegen JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986; 67:604-6.
6. Notelovitz M. Estrogen replacement therapy; indications, contraindications and agent selection. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1832-41.
7. Riggs BL, Wanner HW. Bone densitometry and clinical decision-making in osteoporosis, Ann Intern Med 1988; 108:293-5.
8. Richard B, Mazess J, Gallagher O, Notelovitz M, Schiff I and Ulian W. Monitoring skeletal response to estrogen. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:843-8,
9. Bttinger B. Prevention of osteoporosis; treatment of estradiol deficiency. Obstet Gynecol 1988, 72(suppl): 125-75.
10. Stevenson JC, Abeyasekara G, Hillyard CJ, Phaug KG, McIntyre I, Campbell S, Lane G, Townsend PT, Young O. and Whithead, MI: Regulation of calcium-regulatory hormones by exogenous sex steroids in early menopause Eur J Clin Invest 1989; 101:1864-8.

11. Hammond CH. Estrogen replacement therapy; what the future holds. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1864-8
13. Hazzard WR. Estrogen replacement and cardiovascular disease; serum lipids and blood pressure effects. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1847-53.
12. Ross RK, Paganini Hill A, Mack TM et al. Menopausal estrogen therapy and protection from death from ischemic heart disease. *Lancet* 1981; 1:858.
14. Halm RG. Compliance considerations with estrogen replacement; withdrawal bleeding and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1854-8.
15. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1859-64.
16. Gambrell RD. JR, Massey FM, Casteneda TA et al. Use of progesterone challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. *Obstet. Gynecol* 1980; 55:732.
17. Prough SG, Aksel S, Wiebe RH et al. Continuous estrogen\progesterone therapy in menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1449.