

EGE TIP



ayın kitabı

Sayı
115

MENOPOZ

Editör

Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN

MENOPOZ

EDİTÖR

Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN

115

MENOPOZ

EDİTÖR

Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN

ISBN: 978-975-483-935-7

2012

Ege Üniversitesi Yayın Komisyonu Başkanlığı'nın
27.07.2010 tarih ve 493 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No: 18679

Basım Yeri

Ege Üniversitesi Basımevi

Bornova, İzmir

Tel: 0232 388 10 22 / 311 20 66

e-mail: bsmmd@rektorluk.ege.edu.tr

Baskı Tarihi: Mart, 2012

Menopoz /ed. Kemal Öztekin.

2.bs. - İzmir: Ege Üniversitesi, 2012.

X, 190 s.: tbl.; 20 cm.

ISBN: 978-975-483-935-7

I. Menapoz II. Öztekin Kemal

618.175- dc20 Dewey

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu

Başkan :

Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI

Üyeler :

Prof. Dr. Zehra ÖZCAN

Prof. Dr. Ayşenur OKTAY

Prof. Dr. Hasan TEKGÜL

Prof. Dr. Ali BAŞÇI

Doç. Dr. Semra KARAMAN

Doç. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU

Ayın Kitabı Editörleri :

Prof. Dr. Zehra ÖZCAN

Prof. Dr. Elvan ERHAN

Prof. Dr. Mehtap KÖKSAL

Yazışma Adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Alt Kurulu
Yayın Bürosu
Bornova, 35100 – İZMİR

Tel : (0 232) 390 3103

Tel : (0 232) 390 3186

Fax : (0 232) 342 2142

E-posta : egedergisi35@gmail.com

Web adresi : <http://www.egetipdergisi.com.tr>

YAZARLAR

Prof. Dr. Ayşegül UYSAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yeşim KİRAZLI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Lütfiye KANIT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji ve Temel Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülinnaz ERCAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Soycan MIZRAK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mete ERGENOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Özgür YENİEL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Menopoz kelime anlamı olarak son menstürasyon kanamasından sonra başlayan dönemdir. Yaşayan her kadın için doğal olarak kabul edilmekle birlikte daha sonra ortaya çıkacak olan fizyolojik ve psişik değişmelerin kadın yaşamını olumsuz olarak etkilemesi açısından üzerinde durulması ve gerektiğinde desteklenmesi gereken bir süreçtir.

Günümüzden 7-8 bin yıl önceleri ortalama yaşam sürelerinin kısalığı nedeni ile pek bilinmemekle birlikte ilk ilgili yazılı metinlerde M.Ö.2500 yıllarında Çinliler tarafından tarif edildiği bilinmektedir. Ülkemizde halen ortalama menopoz yaşının 46+/-1,9 olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizde 2000 yılı verilerine göre kadınlarda ortalama yaşam süresinin 70 yaşın üzerlerine çıktığını dikkate alacak olursak yaklaşık ömrünün 1/3 gibi çok önemli bir bölümü bu dönemde geçmekte olup dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenlerle menopoz başlangıcında olan fizyolojik değişikliklerin, daha sonra yaşamı etkileyecek patolojilere dönüşmesi için dikkatle izlenerek gerekli koruyucu hekimlik hizmeti verilmesi gerekmektedir.

Menopoz öncesi klimakterium döneminde başlayan semptomları:

1. Vazomotor semptomlar,(Uykusuzluk, çarpıntı, gece terlemeleri, flushing)
2. Psikolojik semptomlar,(anksiete, mood değişiklikleri, insomnia)

3. Ürogenital semtomlar, (İnkontinans, pruritus, disparoni)
4. Kas ve iskelet sistemine ait semptomlar (eklem ağrıları, sırt ağrısı)olarak sayabiliriz.

Menopozun yerleşmesi ile beraber normalde erkeklere göre 3-4 kat daha az görülen enfarktüs, inme gibi kardiovasküler problemlerin de erkeklerle aynı oranı yakaladığını görürüz. Menopoz döneminde kadınlarda en sık görülen ölüm nedeni kardiovasküler hastalıktır. 35 yaştan sonra plato çizen kemik kütlelerinde azalmalar, özellikle aşırı alkol ve sigara kullanımı erken dönemde, osteoporoz riskini de ortaya çıkarır. Bir kadının yaşamı boyunca görülen kemik kaybının %70i menopoz sonrası olur, bu kaybın5/3ü östrojen eksikliğine, kalan kısmı işe yaşlanmaya bağlıdır. Menopoz sonrasında deride görülen incelme, kuruluk, esneklik azalması gibi değişiklikler hormonal yetersizlikle ilişkilidir. Bu değişiklikler vaginada da görülür, disparoni, kuruluk, vulvada pururitus gibi yakınmalar ortaya çıkar. Bu nedenlerle menopozda görülen değişikliklerin, ilgili birimlerce ele alınarak koruyucu hekimlik açısından en yararlı yaklaşımın tartışılarak uygulanabilmesi için bu kitabı hazırladık.

Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN
Ekim, 2011

İÇİNDEKİLER

Kadın Üreme Organları Histolojik Yapısı 1-27

Prof. Dr. Ayşegül UYSAL
Doç. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU

Menopoz Fizyolojisi 29-51

Prof. Dr. Lütfiye KANIT

Menopoz Biyokimyası 53-71

Prof. Dr. Gülinnaz ERCAN
Uzm. Dr. Soycan MIZRAK

Osteoporoz Medikal Tedavisi 73-115

Prof. Dr. Yeşim KİRAZLI

Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi 117-160

Uzm. Dr. Özgür YENİEL

Menopoz ve Meme 161-185

Uzm Dr. Mete ERGENOGLU

KADIN ÜREME ORGANLARI HİSTOLOJİK YAPISI

Prof. Dr. Ayşegül UYSAL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Doç. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

1. OVARYUM

Pelviste bulunan ovaryumların yüzeyi germinal epitel bulunur ve bu epitelin altında Tunika albuginea bulunur. Ovaryumda histolojik olarak birbirinden çok iyi ayırt edilemeyen korteks ve medulladan oluşur. Ovaryum bağ dokusu stroması içinde çeşitli gelişim evrelerinde bulunan foliküller kortekste yer alır (Şekil-1). Ovaryum foliküllerinin primordiyal, primer, sekonder ve graaf folikülleri şeklinde dört gelişim aşaması bulunmaktadır.

Primordiyal Foliküller

Primer oositin etrafını saran tek katlı yassı foliküler hücrelerden oluşan primordiyal foliküller, bazal membran ile ovaryum stromasından ayrılır (Şekil-2). Puberte öncesi tüm foliküller primordiyal folikül aşamasındadır. Doğumdan önce bol miktarda olup

doğumdan sonra ise sayıları azalır. Primordiyal folikül doğumdan sonra tek katlı yassı folikül hücreleri ile sarılı olan ve mayoz I profaz evresinde bekleyen 25 μ çapında primer oositten oluşur. Mitokondri, bol Golgi kompleksi, granuları endoplazmik retikulum (GER), bazı lameller yapıları içerir.

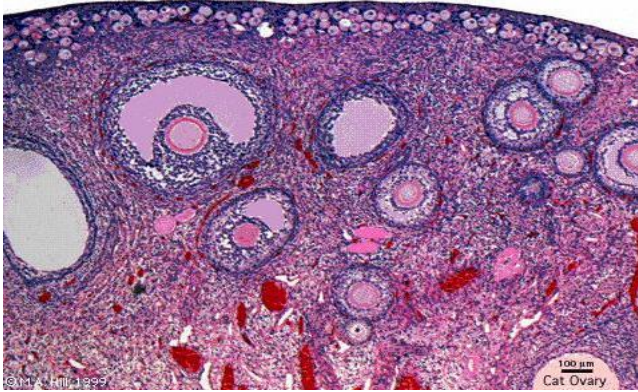


Şekil-1. Ovaryum genel histolojik yapısı. Kortekste çeşitli folikül yapıları ve medullada kan damarları görülmektedir (6).

Primer Foliküller

Primer oositi saran foliküler hücre tabakası sayısına bağlı olarak unilaminar veya multilaminar olmak üzere iki tipte primer folikül bulunur. Primer oosit 100-150 μ m çapına kadar büyür ve bazen germinal vezikül de denen genişlemiş bir nükleusun yanında hücre içine dağılmış Golgi kompleksi, GER ve bol serbest ribo-

zom ve mitokondri içerir. Foliküler hücreler izoprizmatik şekil almaya başlar, tek tabakalı bir şekilde unilaminar primer folikül'ü oluşturur. Foliküler hücreler, mitotik bölünmelerle pimer oosit etrafında çok tabakalı hale gelir, multilaminar primer folikülü oluşturur ve granulosa hücreleri olarak tanımlanır. Oositi saran Zona pellucida üç farklı glikoproteinden oluşur. Stromal hücreler bol damar bulunan içte Theca interna'yı ve fibröz bağ dokusu yapısında dışta Theca externayı oluşturmak üzere multilaminar primer folikülün etrafında yapılanmaya başlar. Theca internayı oluşturan hücreler plazmalemmalarında LH reseptörlerine sahiptir ve steroid üreten hücre ince yapı özelliklerine sahiptir. Theca interna hücreleri androstenedion üretir. Androstenedion hormonu granulosa hücrelerine girer ve aromataz enzimi tarafından östrojen östradiole (estradiol) dönüştürülür.



Şekil-2. Ovaryum korteksinde Primordiyal, Primer, Sekonder ve Graff foliküle giden folikül yapıları ve oositler ayırd edilmektedir (7).

Sekonder (Antral) Foliküller

Multilaminar primer foliküllerin gelişmeye devam ederek granulosa hücreleri arasında liquor follikülü (folikül sıvısı) birikmeye başlaması ile sekonder folikül meydana gelmeye başlar. Sekonder folikül granulosa hücre proliferasyonunun devamlılığı anterior hipofiz bazofil hücreleri tarafından salınan FSH'a bağlıdır. Liquor follikülü antrumu oluşturur ve oosit cumulus oophorus'ta yer alır. Primer oositi saran granulosa hücre tabakasına corona radiata adı verilir.

Graaf (Matur) Folikülü

Graaf folikülü ovulasyona giden matur folikül olarak bilinir. Granulosa hücrelerinin proliferasyonu ve liquor follikülünün devamlı oluşumu ile graaf (matur) folikül şekillenir. Foliküler hücreler membrana granulosayı yapar. Liquor follikülünün devamlı oluşumu ile Cumulus oophorus bağlantısından ayrılarak folikül sıvısının içinde serbest hale gelir. Graaf folikülden sekonder oositin bırakılma süreci ovulasyon olarak bilinir. FSH ve LH ovaryum folikül maturasyonunu ve ovulasyonu düzenler. Mayoz uyarıcı madde etkisi altında primer oosit, sekonder oosit ve birinci polar cisim şeklinde sonuçlanan birinci mayoz bölünmesini tamamlar. Yeni oluşan sekonder oosit ikinci mayoz bölünmeye girer ve metafazda durur. Ovulasyonda sekonder oosit ve bağlantılı olan foliküler hücreleri ile bir miktar folikül sıvısı ovaryumdan yavaşça salınır. Graaf folikülden geriye kalanlar Corpus hemorrhagicum ve daha sonra Corpus luteum dönüşür. Corpus luteum hücreleri granulosa lutein ve teka lutein hücrelerini oluşturur. Granulosa lutein hücreleri progesteron üretirler ve teka lutein hücreleri tarafından üretilen androjenleri

östrojenlere dönüştürür. LH eksikliği Corpus luteum dejenerasyonu ile sonuçlanır ve Corpus albicans olarak bilinen fibröz yapı oluşur.

Medulla

Ovaryum medullası fibroblastlar ve elastik lifleri içeren kollajenden zengin gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Ayrıca medullada büyük kan damarları, lenf damarları ve sinir lifleri de bulunur. Hilus hücreleri medullasında bulunan başka bir epitelooid hücre grubudur. Bu hücreler Leydig hücreleri gibi sitoplazmalarında aynı organelleri içerir ve androjenleri salgılar (1, 2, 3, 4, 5).

2. TUBA UTERİNA (OVİDUKT, FALLOP TÜPLERİ)

Tuba uterina çift olarak bulunan ve yaklaşık 12 cm uzunluğunda muskuler çok hareketli kanaldır. Serbest uçları ovaryumlara bitişik olarak peritoneal kaviteye açılırken diğer uçları uterus duvarı ile devam eder ve uterinal kaviteye açılır. Tuba uterina'da anatomik olarak dört bölüm tanımlanmaktadır:

a) İfundibulum ovaryum yakınında periton boşluğuna açılan kısmıdır ve fimbria adı verilen çok sayıda saçak şeklinde parmaklı uzantılardan oluşur. Ovulasyonda fimbrialar aktif olarak harekete geçerek huni şeklindeki ucu ovaryum yüzeyine doğru yaklaşır. Oositin yakalanması sağlanır.

b) Ampulla daha geniş ve fertilizasyonun gerçekleştiği bölümdür.

c) İstmus uterusu doğru daralan kısmıdır ve intramural bölüm ile uterus duvarına geçerek uterus lümenine açılır. Tuba uterininin duvarı üç tabakadan oluşur:

Tunika mukoza: Longitudinal seyirli kıvrımlarla karakterize olup adeta labirent şeklindedir. Bu kıvrımlar ampullada çok sık iken istmusa doğru azalır. İntramural bölümde bu kıvrımlar lümene doğru uzanan küçük çıkıntılara dönüşür. Tek katlı prizmatik epitel ve altındaki Lamina propriadan oluşur. Epitelde silyalı ve salgı yapan mikrovilluslu hücrelerden oluşur. Silyasız salgı hücrelerinin salgısı spermatozoidlerin kapasitasyonunu sağlayarak ovum için koruyucu ve besin kaynağıdır. Silyalı hücrelerde bulunan kinosilyalar tuba uterinanın yüzeyini örten visköz sıvının uterusu doğru hareketini sağlar.

Tunika muskularis: İçte sirküler spiral ve dışta yer alan longitudinal spiral bir katman biçiminde düzenlenmiş kalın düz kas tabakası bulunur. Tunika muskularisteki kasılmalar silyaların hareketi ile birlikte yakalanan oositin uterusu doğru taşınmasını sağlar.

Tunika seroza: Visseral periton ve kan damarları ve otonom sinir liflerini içeren altındaki subseroza gevşek bağ dokusu bileşenlerinden oluşmaktadır (1, 4).

3. UTERUS

Uterus pelvisin orta hattında fundus, korpus ve serviksi içeren muskuler bir organdır. Korpus (gövde), tuba uterinallara açılan dar parçadır. Fundus, kubbe şekilli kısımdır. Serviks ise vaginaya çıkıntı yaparak açılan dar sirküler parçasıdır. Korpus ve fundusun duvarı nispeten kalındır ve üç tabakadan oluşur: Endometrium - Tunika mukoza, Myometrium -Tunika muskularis, Tunika seroza veya adventisya. Uterus en dışta farklı bölümlerine göre mezotelyum ve altında bağ dokusundan oluşan seroza veya sadece bağ dokusu şeklinde adventisya yer alır.

Endometriyum

Endometriyum, mukoza şeklinde epitel ile basit tübüler bezler (Glandula uterina) ve bağ dokusundan oluşan lamina propria'dan oluşur. Endometriyum epiteli tek katlı silyalı ve silyasız salgı yapan kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Bezler myometriyuma yakın alt bölümlerinde dallanmalar gösterir. Uterus bezlerinin epiteli yüzey epiteline benzemekle beraber silyalı hücre bulunmaz. Lamina propria fibroblastlardan zengindir. Ayrıca makrofajlar, lökositler, bol miktarda retiküler lif bulunur ve bol miktarda temel madde içerir. Bağ dokusu lifleri çoğunlukla Tip III kollajenden oluşmuştur. Menstrual siklus fazında endometriumda oluşan histolojik ve fizyolojik değişikler çeşitli hormonlar ile kontrol edilmektedir.

Endometriyum iki tabaka şeklinde yapılanmaktadır:

Stratum basalis: En bazalde bulunan myometriyuma komşu en alttaki bölümdür; lamina propria ve uterus bezlerinin proliferasyonunun meydana geldiği tabakadır.

Stratum fonksiyonalis: Lamina propria ve bezlerin geri kalanını ve yüzey epitelini içeren daha kalın olan menstruasyonda değişiklik göstererek dökülen tabakadır. Fonksiyonel bölüm aylık döngüler sırasında büyük değişiklikler geçirirken, bazal bölüm hemen hemen değişmeden kalır. Bu tabaka arkuat arterlerden dallanan kıvrımlı helikal arterlerle damarlanır. Myometriyumun orta tabakalarında dairesel olarak yerleşmiştir. Bazal tabakada kısa ve düz arterler bulunur.

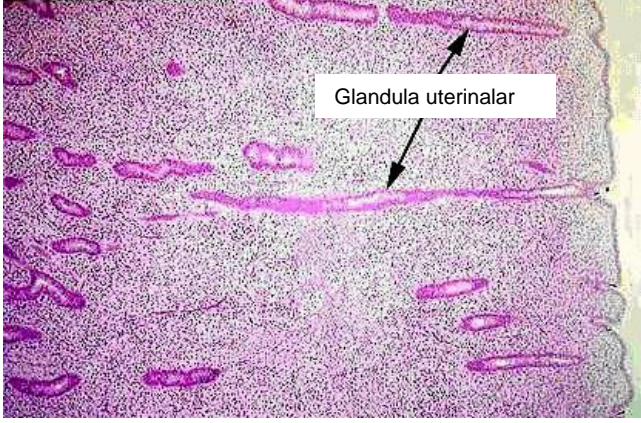
Puberte sonrasında, hipofizin  n lobunun uyarısıyla ovaryum hormonları menstrüel döngü sırasında endometriyumun döngüsel histolojik yapı değişiklikleri

geçirmesine neden olur. Fonksiyonel tabaka 3-4 gün içinde tamamı dökülür. Döngüler oosit üretimi ovulasyon ile ilişkili olarak ovaryumda oluşan değişikliklerin bir sonucu şeklinde ortaya çıktığından dişi sadece menstruasyon gördüğü yıllar boyunca doğurgandır.

Menstrual döngü 3 faz şeklinde görülür:

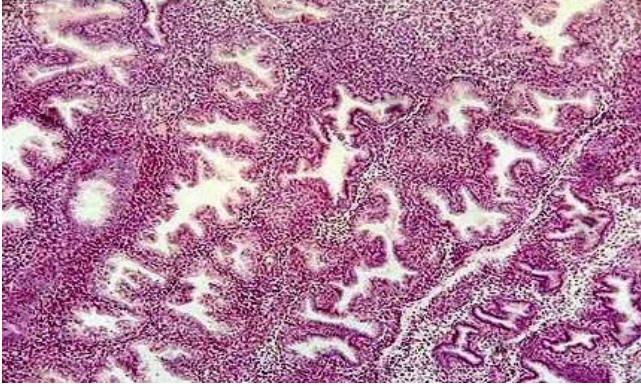
Proliferatif (Foliküler) Faz: Endometriumda dökülen fonksiyonel tabaka bazal tabakadan yeniden yapılır (4. ve 14. gün). Aynı zamanda ovaryumda foliküler gelişim gerçekleştiğinden foliküler faz olarak da tanımlanır. Foliküllerden aktif olarak östrojen salgılanmaya başlar. Bu fazda epitelin, bezlerin, bağ dokusunun lamina propria kıvrımlı arterler yeniden oluşmaktadır ve mitotik aktivite sıkça görülür. Uterinal bezler dar lümenli ve düz tübüler şekillidir. Menstrual döngünün yaklaşık olarak 14. gününde (ovulasyon) fonksiyonel tabaka tamamen onarılmıştır. Foliküler fazda östrojenin etkisi ile tuba uterina epitelinde silyalar artar (Şekil-3).

Sekresyon (Luteal) Faz: Sekresyon fazı (15.-28. gün), ovulasyon sonrası korpus luteum tarafından salgılanan progesteronun etkisiyle başlar. Progesteron, östrojenin etkisi ile gelişmiş olan bezler üzerinde etki göstererek bezleri daha da uyarır. Epitel hücreleri nukleusu altında glikojen salgıları birikir daha sonra apikale taşınarak bezin lümenine salınır ve glikoprotein salgı ürünleri bezlerin lumenini genişletir. Sekresyon fazında uterinal bezler spiral şeklinde çok kıvrımlı bir yapıdadır. Bu fazda endometriyum salgıların birikmesi, uterinal bezler ve stromadaki ödem nedeniyle maksimum kalınlığına ulaşır implantasyona hazırdır (Şekil-4).



Şekil-3. İnsan uterusu foliküler veya proliferatif fazında endometriyum yapısı. Bez yapıları düz veya hafif kıvrımlıdır (8).

Menstrual Faz: Oositin döllenmesi ve embriyonun implantasyonu gerçekleşmediği zaman, korpus luteum fonksiyonunu yaklaşık 14 gün sonra kaybeder. Bunun sonucunda kandaki progesteron ve östrojen düzeyleri hızla düşer. Endometriyum fonksiyonel tabakanın dökülmesi kıvrımlı arterlerin kalıcı olarak kasılması, oksijen azalması, bezlerde durgunluğa doğru gidiş, matriks metalloproteinazlarının aktivasyonu (progesteron bulunmaması) ve yerel olarak salgılanan prostaglandinler, sitokinler ve nitrik oksit gibi birçok etken rol oynamaktadır. Bu etkenler kan damarlarının duvarının ve bazal membranının yırtılmasına ve endometriyum lamina propriasındaki kollajenin parçalanmasına neden olur. Kasılmaların yukarısında kalan kan damarları yırtılır ve kanama başlar. Endometriyumun fonksiyonel kısmı ayrılır (1, 2, 3, 4, 5).



Şekil-4. İnsan endometriyumunda luteal veya sekresyon fazı. Artan stromal ödem ve bez hücrelerinde hipertrofi, çok kıvrımlı düzensiz bezler, bazı bezlerin lümeninde salgı maddesi görülmektedir (8).

Myometriyum

Myometriyum düz kas demetlerinden oluşan uterusun en kalın tabakasıdır. Düz kas demetleri sınırları kesin olmayan üç tabaka oluşturur. İçte ve dışta longitudinal ortada sirküler olarak bulunur. Orta tabakada zengin damarlı bölge arkuat arterleri bulundurur ve stratum vaskulare adı verilir. Servikte kas dokusu azalırken yerini elastik lifli ve düz kas hücrelerinin bulunduğu sıkı düzensiz bağ dokusu yapısı bulunur.

Myometrial kas hücrelerinin sayı ve boyutları östrojen düzeyleri ile ilişkilidir. Gebelik sırasında myometriyum düz kas hücrelerinin sayısında artış şeklinde *hiperplazi* ve hücrelerin boyutlarının artması *hipertrofi* sonucu gebelikte en büyük ve en fazla sayıdadır. Aktif olarak kollajen sentezleyerek uterusun kollajen yapısı önemli ölçüde artar. Östrojen bulunmadığında apoptoz

nedeniyle uterusu myometrial kas atrofiye olur. Gebelik sonrası bazı düz kas hücrelerinin boyutu azalır ve kollajen enzimi etkisiyle yıkılır. Böylece uterusun boyutları gebelik öncesindeki yakın ölçülere iner (1, 3, 4).

4. VAGİNA

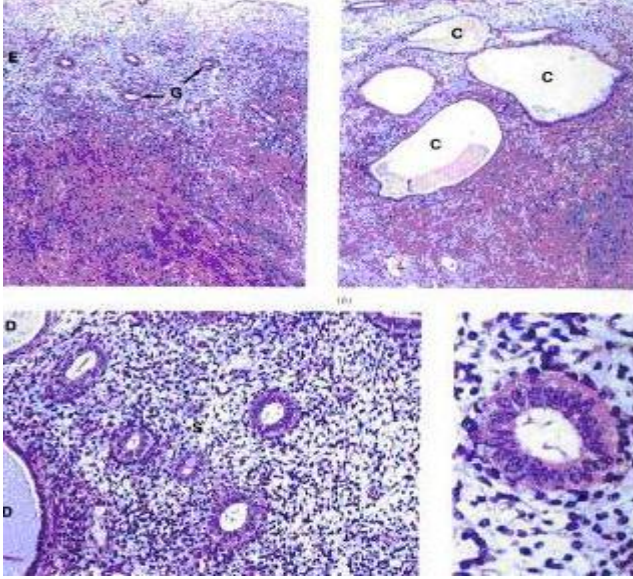
Vagina fibromuskuler yapıda olup üç tabakadan oluşur: mukoza, muskularis, adventisya. Yüzey epiteli çok katlı yassı kornifiye olmamış epitel ile döşelidir, stratum superfisiyalede bazı hücreler keratohyalin granülleri içerebilir. Epitel hücreleri östrojen sentezi ile uyarılır ve büyük glikojen granülleri bulunur. Lamina propria zengin damar yapıları içeren gevşek fibroelastik bağ dokusundan oluşur, çeşitli lenfositleri ve nötrofilleri bulundurur. Muskularis tabakası düz kas hücrelerinden meydana gelir. Lümen yakınında daha çok sirküler kas demetleri eksternal yüzeydeki çoğu longitudinal olan demetlerle birbirine karışacak şekilde düzenlenmiştir. Sıkı fibroelastik bağ dokusu adventisya ile çevre yapılara bağlanır (1, 4). Puberteden önce vagina epiteli incedir, menopoz sonrası önceki haline geri döner. Reprodüktif yıllarda östrojen aktivitesine yanıt verir ve kalınlaşır. Bazal hücreler ve parabazal hücrelerin bulunduğu tabakalarda mitotik aktivite görülür. Süperfisial hücrelerde ise sadece sayısında değil sitoplazmada glikojen ve bazı lipidlerin birikimine bağlı olarak hücrelerin boyutlarında da artış olur (2).

MENOPOZ SONRASI KADIN ÜREME ORGANLARI

Östrojen reseptörlerinin (ERs) ekspresyonu lokalizasyon ve doku çeşidine bağlı olarak çeşitlilik gösterir (9).

İmmunohistokimiyadan yararlanılarak memeli ve insan çalışmaları ER α ve ER β ekspresyonundaki değişiklikler gösterilmiştir. ER α ovaryum, uterus, vagina, meme bezi ve hipotalamus gibi major kadın organlarında eksprese edilir (10, 11).

Pubertede östrojen etkisiyle genital organlar genişler. Ancak menopoza sonra ovaryumlardan östrojen ve progesteron döngüsel üretiminden yoksun genital traktuslar involusyona uğrayarak atrofiye olurlar. Uterusta endometrium incelik, sadece stratum basale kalır. Uterinal bezler seyrek ve inaktif olup bazı kadınlarda kistik yapılar şeklinde dilate olmakta ve normal bir varyant olarak kabul edilmektedir (3). Dilatasyon olasılıkla bezlerin boyun kısmındaki ve çevresindeki stromanın kondenzasyonu sebebiyle obstruksiyonu ile meydana gelmektedir (12). Bezlerin epitel hücrelerinde mitotik figür, proliferasyon belirtisi görülmez. Salgı aktivitesi görülmeyen küboidal veya kolumnar hücrelerden oluşur. Stromada reproduktif dönemden daha az hücresel yapı bulunmasına rağmen daha çok kollagen fibril bulunur. Mitotik aktivite stromada da görülmez. Menopoz sonrası hormonal stimülasyon kesildiği için myometrium atrofik hale gelerek uterus önceki boyutundan küçülür (Şekil-5,7) (3). İnsanlarda yapılan klinik araştırmalarda postmenopozal endometriumda çoğunlukla atrofi görüldüğü bildirilmektedir (13). Ayrıca kadın genital sistemi nörolojik fonksiyonları üzerine menopozun olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (14).



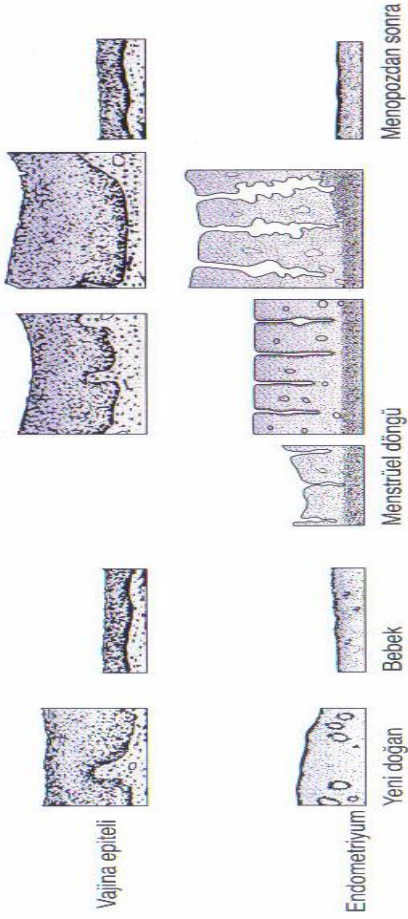
Şekil-5. Postmenopozal endometrium histolojik yapısı.
E: Endometrium, G: Glandula uterina, C:Kistik yapılar, S: Stroma, D: Dilate kistik bezler (3).

Menopozda ovaryumdaki değişiklikler fetal hayatta başlayan olayların sonucudur. Ovaryumdaki granuloza ve teka hücreleri yaşam boyunca en önemli endojen östrojen kaynaklarıdır. Yaşlanma ile birlikte foliküller tükendiğinde ovaryumların östrojen salgılaması azalır ve sona erer (Şekil-6). Günümüzde yaşlanma ile ilgili tartışılan pek çok teori olmasına karşın ovaryum dejenerasyonu ile birlikte görülen doku kaybı ya da santral sinir sisteminde ovaryum uyarıcı nörotransmisyonunda gerileme üzerinde tartışılmaktadır (15).



Şekil-6. Menopozal ovaryum korteksi. Folikül yapısı görülmemektedir (16).

Bu dönemdeki kadınlarda tuba uterina kaslarında motilite azalması, tuba epitelinde yassılaşıma ve salgı faaliyetinde azalma görülür. Vagina epitelinde incelmeye ile birlikte submukozasında bağ dokusunun artması sonucu vajinal forniks derinliği azalması, idrar inkontinansı, sistit ve vajinit gibi problemler daha sık görülmeye başlar (15, 17). Servikal mukus üretimi puberteden önce ve menopozdan sonra önemli ölçüde azalır (2).



Şekil-7. Vajina ve endometriyumda ovaryum hormonlarına bağlı olarak yapısal değişiklikleri gösterilmiştir (1).

Son yüzyılın başlarında üreme araştırmacıları memeli türlerinde fetal oositlerin kalıp kalmadığı veya yetişkinlik döneminde neo-oogenesis ile yerine konup konmadığı tartışılmaktadır (18). Bukovsky ve ark. tarafından ilk olarak 1995'te insan adult ovaryumlarında ovaryel yüzey epiteli kök hücrelerinin fizyolojik olarak oositleri (ve granuloza hücrelerini) oluşturabileceği gösterilmiştir (19). Liu ve ark. ise adult insan ovaryumlarında fonksiyonel olarak tanımlanmayan mayoz için SCP3 ekspresyonu çalışmalarında adult insanlarda neo-oogenezin eksikliğine dikkat çekmişlerdir (20). Premenopozal ve post menopozal ovaryumların oosit ve nöronal hücrelere transdifferansiye olabildiklerini göstermiştir (21, 22, 23).

Ovarian kök hücrelerden türevlenen bazı oositlerin partenogenetik olarak dört hücreli embriyo, morula, blastosist, trofoektoderm, iç hücre kitlesi ve embriyonik kök hücreleri oluşturduğu gösterilmiştir (18, 22). Ovarian kök hücrelerin in-vitroda oosite dönüşme kapasitesine sahip olduğu halde neden menopoza engellemiyor sorusu düşünöldüğünde immun sistemdeki yaşa bağlı değişikliklerin *in-vivo*'daki neo-oogenesis ve foliköler yapılanma için sorumlu olabileceği düşünölmektedir (19, 24).

Deri, östrojenin etkili olduğu üreme sistemi dışında yer alan en büyük organdır. Östrojen etkilerini deride bulunan reseptörleri aracılığıyla gösterir (11,25). Deride en fazla olarak yüzde ERs bulunmaktadır (25). Östrojenler aynı zamanda insan deri fibroblastlarını da hedef almaktadır (26). Menopozla birlikte deride meydana gelen değişiklikler ise kuruma, elastikiyetin azalması, yüzey adipoz dokusunun azalması, hidra-

tasyonun azalması ve kırışıklıklardır. Menopozla birlikte azalan östrojen seviyesi derideki kollajen miktarının ve yapısının bozulmasına, stratum korneum tabakasında da su tutulumunda azalmaya neden olmaktadır. Bu değişikliklerde menopoz dönemindeki kadınlarda cilt problemlerini ortaya çıkartmaktadır (15).

Menopozdan sonra memelerde histolojik olarak bazı değişiklikler görülür. Bunlar meme dokusunun genel olarak atrofisi ile göze çarpar. Meme bezlerinde salgı yapan kısımlarda ve kanallarında gerileme, boyutlarının küçülmesi ile bağ dokusunda ortaya çıkan gerileme değişiklikleridir (1).

Genital traktus içinde ise en yüksek reseptör konsantrasyonu vagina epitelinde bulunur (27). ERβ ovarium hipotalamus ve serebral korteks'de eksprese edilir (10).

Menopoz dönemiyle birlikte kadınlarda nöro-psişik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Vücutta alfa ve beta olmak üzere iki tip östrojen reseptörü bulunduğundan hedef dokuya ulaşan östrojen hücre içine girerek bu reseptörlere bağlanır ve etkisini bu yolla gösterir. Östrojen hormonu hipokampusdaki CA1 bölgesindeki nöronların dentritik uzantılarının yoğunluğunu arttırarak hafıza işlevi üzerinde önemli bir rol oynar. Örneğin seratonin sentezi, seratonin "uptake"i, seratonin reseptör transkripsiyonu, yoğunluğu ve seratonin stimülasyonuna cevabı etkilemektedir. Seratonini katabolize eden mono-amino oksidaz enzimi östrojen varlığında azaltıcı etkisini kaybeder. Böylece östrojen, merkezi sinir sisteminde değişikliklere yol açabilir ve depresyonu engelleyebilir. Premenopoz döneminde östrojen seviyesinin düşme-

siyle birlikte depresyon belirtileri ve menopozla birlikte depresyonun artması bu nedenle meydana gelir. Menopozal dönemde ortaya çıkan bu gibi belirtilerin yanı sıra lokomotor sisteme ait bağ dokusu, kemik dokusu ve kaslarda da mortalite ve morbiditeye varan belirtiler ortaya çıkar. Bunlar; kemik kırıkları, kas ağrıları, hareket esnekliğinde azalma, vücut hacminde azalmadır. Bu belirtilerin yanında gözyaşı miktarının azalması ve göz kuruluğu menopoz dönemi kadınlardaki oftalmik değişikliklerdir. Tüm bu değişiklikler menopoz dönemindeki kadınların yaşamını zorlaştırmaktadır (15,17).

KEMİK DOKUSU

Yetişkin iskeletinin temel destek yapısını oluşturan kemikler özelleşmiş bağ dokusudur. Kemik matriksi vücudun en sert dokularından biri olup üzerine yüklenen strese direnç gösterir. Strese yanıt olarak da şeklini değiştirebilen dinamik bir dokudur. Matriksi salgılayan özelleşmiş hücreleri içerir, salgıladıkları matriksin içinde bulunurlar. Kas yapılarını destekler, yaşamsal organları korur ve kan hücrelerini yapan kemik iliğini barındırır. Kemik dokusunda yoğun bir damar ağı bulunmaktadır ve bu doku metabolik açıdan aktif durumdadır. Ayrıca kalsiyum, fosfat ve diğer iyonlar için depo olarak iş görür ve vücut sıvılarındaki derişimlerinin sabit tutulabilmesi için kontrollü olarak salıverilmelerini ya da tutulmalarını sağlar.

Kemik dokusu hücreler arası kalsifiye kemik matriksi liflerden ve temel maddeden oluşur. Kemiği oluşturan lifler esas olarak kollajen liflerdir. Temel maddede proteoglikanlardan zengindir. Kemik dokusunda osteo-

progenitör hücrelerle birlikte 4 tür hücre bulunur. Matriks içinde laküna adı verilen boşluklarda bulunan osteositler, matriksin organik kısımlarının sentezini yapan osteoblastlar, kemik dokusunun rezorpsiyonunda ve yeniden modellenmesinde fonksiyonel çok nukleuslu hücreler olan osteoklastlardan oluşan bir bağ dokusudur.

Kemik matriksinin inorganik ve organik bileşenleri vardır. İnorganik bileşenleri kalsiyum ve fosfordan oluşan kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden oluşur. Kemiğin sertliği hidroksiapatit kristallerinin kollajenle ilişkisine bağlıdır. Kemiğin organik bileşeni ise Tip I kollajendir ve matriksin asidofilik olmasına neden olur. Kemik dokusunda çeşitli glikoproteinler de bulunmaktadır. Bütün kemikler osteoprogenitör hücreleri içeren iç yüzeylerde endosteum ve dış yüzeylerde periosteumun oluşturduğu doku tabakaları ile örtülüdür (1, 2, 3, 4, 5).

1. KEMİK HÜCRELERİ

1.1. Osteoprogenitör Hücreler

Mezenşimal kökenlidir ve postnatal yaşam boyunca mitoz bölünmeye giren ve osteoblastlara farklılaşabilmeyi sürdürebilen hücrelerdir. Osteoprogenitör hücreler soluk boyanan sitoplazmalarında seyrek GER ve az gelişmiş bir Golgi aparatı ile bol miktarda serbest ribozom bulunmaktadır. Kemik büyümesinin en yoğun olduğu dönemlerinde en aktif olan hücrelerdir.

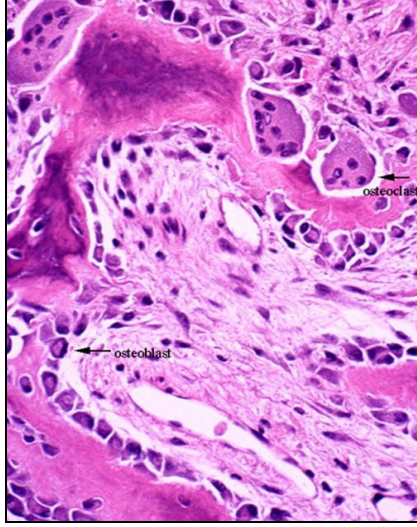
1.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısımlarının (Tip I kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler) yapımından sorumlu olan kemik hücreleridir. Osteopro-

genitör hücrelerden köken alır ve BMP ve TGF- β etkisi altında gelişirler. Kemiğin inorganik kısımlarının çökebilmesi osteoblastların aktivitesine bağlıdır. Osteoblastlar özellikle kemik yüzeylerinde tek katlı epitel şeklinde yan yana bulunurlar. Aktif osteoblastlar bazofilik olup küboidal veya kolumnar yapıdadır (Şekil-8). Elektron mikroskopta bol miktarda GER, iyi gelişmiş bir Golgi kompleksi olduğu görülür. İnaktif olduklarında yassılaşılmaya ve sitoplazmalarındaki bazofilik özellikleri de azalmaya başlar. Bazı osteoblastlar yeni meydana gelen matriks ile kuşatıldığında osteosit haline gelirler ve lakünler oluşur. Matriksin sentezi sırasında osteoblastlar aktif olarak protein sentezleyen hücrelere özgün ince yapıya sahiptirler. Osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik arasında osteoid adı verilen ve henüz kalsifiye olmamış matriks tabakasını oluşturur. Kemik apozisyonu adı verilen bu işlem yeni oluşmuş matriks üzerine kalsiyum tuzlarının tortulanmasıyla tamamlanır. Osteoblastlar ayrıca, osteoklastların farklılaşmalarını da düzenler, osteoklastların kemiği rezorbe etmelerini aktive eden bir osteoklast uyarıcı faktör de salgılar.

1.3. Osteositler

Osteositler, kalsifiye kemik matriksi içinde lakünlerde osteoblastlardan köken alan matur kemik hücreleridir. Komşu hücrelerle sitoplazmik uzantıları aracılığı ile temas ederler ve gap junction yapıları hücreden hücreye moleküler bağlantıyı sağlar. Lakünlerin şeklini alan genellikle yassı şekilli osteositlerde granüllü endoplazma retikulumu ve Golgi azalmıştır, nükleusta kromatin daha koyu izlenir (1, 4, 5).



Şekil-8. Kemik dokusunda osteoblast, osteoklast ve osteoid yapısı (28).

1.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar çok büyük dallanmış ve çok nukleuslu hareket edebilen dinamik hücrelerdir. 150 μ çapında olup 50'ye varan sayıda nukleus ve asidofilik çıkıntılı görünümüne sahip bir sitoplazma içerir. Sitoplazmalarında iyi gelişmiş Golgi, lizozom, salgı vezikülleri, bol mitokondri bulunur. Osteoklastlar, kemiğin resorbe edildiği Howship lakünaları adı verilen çukurcuklar içinde yer alır. Osteoklastların kemik iliğinden köken alan mononükleer fagositik sistemi olarak adlandırılan monositlerle ortak prekürsörlerinin bulunduğu düşünülmektedir.

Aktif osteoklastların kemik matriksine bakan yüzü düzgün değildir ve düzensiz katlantılar şeklinde kıvrımlanmış kıvrımlı kenarı meydana getirir. Berrak zon, hücrenin kıvrımlı sınır periferinin hemen etrafını çevreleyen kısımdır. Organelsiz olup bir aktin halkası oluşturan çok sayıda aktin myofilamenti içerir. Berrak zon plazmalemma integrinlerinin Howship lakünleri periferindeki kemikle temaslarını sürdürmelerine yardımcı fonksiyon görür. Osteoklastlar hücre altındaki mikro çevreye kolajenaz, proteazları salgılayarak bölgesel kolajen sindirimini ve kalsiyum tuz kristallerinin eritilerek emilmesini başlatır. Osteoklast işlevi sitokinler ve hormonlar ile kontrol edilir. Kemiğin yeniden şekillenmesinde ve yenilenmesinde önemli rol oynarlar (1, 4, 5).

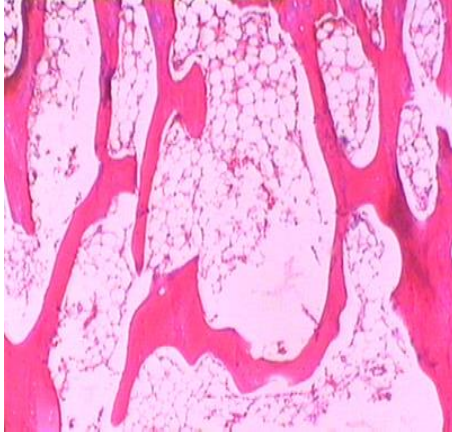
2.Osteoporozda Kemik Dokusu

Normal kemik dokusunda kemik rezorpsiyonu (Osteoklastlar) ve yeni kemik oluşumu (Osteoblastlar) arasında bir denge bulunur. Kemik dokusu yaşam boyunca osteoklastlarla yıkılıp osteoblastlarca yeniden yapılan bir dokudur. Osteoporoz temel olarak osteoklastik aktivitenin baskın hale gelmesidir (15, 29) (Şekil-9,10).

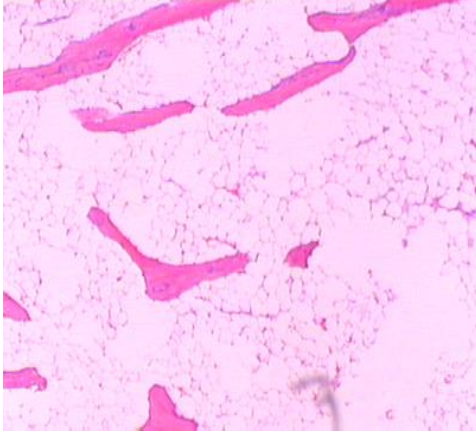
Postmenopozal 40 yaşından büyük kadınları sıklıkla etkilemektedir. Östrojen salgısının aniden düştüğü menopoz sonrası ciddi olarak oluşan kemik kütlelerinin azalması ile ilişkilidir. Osteoblastlar üzerindeki özel reseptörlere bağlanan östrojen, hücrelerin oluşumu ve kemik matriksinin salgılanmasını aktive eder. Östrojen salgısının azalması ile birlikte, osteoklastik aktivite kemik yapımının önüne geçerek kemik kütlesini potansiyel olarak strese karşı koyamaz ve kolay-

ca kırılabilir hale gelene kadar azaltır (4). Vertebral kemiklerde çevresi kompakt kemik ile çevrili trabeküler kemik yapısı etkilenebilmektedir (5, 29).

Osteoporoz iskelettteki tüm kemikleri etkileyebileceği gibi bol trabeküler yapı içeren yük taşıyan bölgelerde daha şiddetlidir. Vertebra ve el bilek kemikleri erken dönemde etkilenirken femur boynu daha geç etkilenir. İşlevsel olarak osteoklastlar ve osteoblastlar arasında orantısızlık bulunmasına rağmen sayıca belirgin bir orantısızlık bulunmamaktadır (30).



Şekil-9. Sığan normal vertebra trabeküler kemik dokusu (29).



Şekil-10. Sıçan overektomili vertebra trabeküler kemik dokusu (29).

Deneysel overektomize yapılan sıçanlarda osteoporoz histomorfometrik, dansitometrik, biyokimyasal olarak araştırılmıştır. Vertebra ve femurun trabeküler kalınlık ve trabeküler alanında, femurun kortikal kalınlığında ve kemik mineral dansitesinde belirgin azalma bildirilmiştir (31). İndüklenebilir nitrik oksit (iNOS) osteoporoz patogeneğinde önemli bir rol oynayarak östrojen eksikliğine bağlı olarak kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengede serbest radikal olarak etkisi bulunduğu, Nukleus pulposus ve epifizeal kıkırdakta overektomi sonrası iNOS ekspresyonu ve apoptotik hücre sayısının arttığı bildirilmiştir (32).

KAYNAKLAR

1. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji text and atlas. Çev. Ed. Seyhun Solakoğlu, Yener Aytekin. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2009 şek.22-20 s: 447, 435-455.
2. Stevens A, Lowe J. Human Histology Second Edition. London; Mosby, 1997 s:330, 332, 335.
3. Young B, Heath J W. Wheater's Functional Histology a text and colour atlas. Fourth Edition. Edinburg; Churchill Livingstone, 2000 p: 356 fig. 19-20, 341-357.
4. Gartner LP, Hiatt JL. Colour text book of Histology. Third Ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 463-485, 131-155.
5. Kierszenbaum AL: Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye giriş. Çev. Ed. Demir R. Ankara; Palme Yayıncılık, 2006 s:118-129, 565-583.
6. <http://embryology.med.unsw.edu.au/Medicine/BGDIabfertilizatio n1.htm> (10.10.2010)
7. http://embryology.med.unsw.edu.au/Notes/week1_3a.htm (10.10.2010)
8. <http://faculty.une.edu/com/abell/histo/histolab3f.htm> (10.10.2010)
9. Thornton MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol* 2002; 11: 487-502.
10. Muramatsu M, Inoue S. Estrogen receptors: how do they control reproductive and non-reproductive functions? *Biochem Biophys Res Commun*/2000; 270:1-10.
11. Hall G, Phillips TJ. Continuing medical education. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 555-68.
12. Esch VE, Buse E, Weinbauer GF, Cline JM: The Macaque Endometrium, with Special Reference to the Cynomolgus Monkey (*Macaca fascicularis*) Toxicologic Pathology, 36: 67S-100S, 2008.

13. Archer DF, McIntyre-Seltman K, Wilborn WW Jr et al. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Aug;165(2):317-20; discussion 320-2).
14. Connell K, Guess MK, Bleustein CB et al. *Int J Impot Res.* 2005 Jan-Feb;17(1):63-70. Effects of age, menopause, and comorbidities on neurological function of the female genitalia.
15. Atasü F, Özekinci Ü, Hekim N: Menopoz-Tedavisi ve Kanser, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri 2001, s 13-565)
16. <http://www.courseweb.uottawa.ca/medicine-histology/english/Reproduction/female/fig11femalerepro.htm> (04.10.2010)
17. Scott RJ, Hammond CB, Disara PJ, Spellacy WN: *Danforth's obstetrics and Gynecology*, Lippincott 1990 861-865, 1990.
18. Bukovsky A. *Microsc Microanal.* How Can Female Germline Stem Cells Contribute to the Physiological Neo-Oogenesis in Mammals and Why Menopause Occurs? *Microsc Microanal/2010*; 16: 1-9.
19. Bukovsky A, Keenan JA, Caudle MR. Immunohistochemical studies of the adult human ovary: Possible contribution of immune and epithelial factors to folliculogenesis. *Am J Reprod Immunol/1995*; 33, 323–340.
20. Liu Y, Wu C, Lyu Q et al. Germline stem cells and neo-oogenesis in the adult human ovary. *Dev Biol/ 2007*; 306, 112–120.
21. Bukovsky A, Svetlikova M, Caudle MR. Oogenesis in cultures derived from adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol/2005b*; 3, 17;
22. Bukovsky A, Caudle MR, Virant-Klun I et al. Immune physiology and oogenesis in fetal and adult humans, ovarian infertility, and totipotency of adult ovarian stem cells. *Birth Defects Res C Embryo Today /2009*; 87, 64–89.
23. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M. Steroidmediated differentiation of neural/neuronal cells from epithelial ovarian precursors in vitro. *Cell Cycle/2008b*; 7(22), 3577–3583.

24. Bukovsky A. Oogenesis from human somatic stem cells and a role of immune adaptation in premature ovarian failure. *Curr Stem Cell Res Ther*/2006b 1, 289–303.
25. Hasselquist MB, Goldberg N, Schroeter A et al. Isolation and characterization of estrogen receptor in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*/1980; 50:76-82.
26. Tomaszewski J, Adamiak A, Skorupski P et al. Effect of 17 beta estradiol and phytoestrogen daidzein on the proliferation of pubocervical fascia and skin fibroblasts derived from women suffering from stress urinary incontinence. *Ginekol Pol*/2003; 74:1410-4.
27. Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause. *Am J Clin Dermatol*/2003; 4:371-8.
28. <http://emedicine.medscape.com/article/1254517-overview> (10.10.2010)
29. Uslu S. Overektomi uygulanmış sıçanlarda eksojen melatonin uygulamasına bağlı kemik dokusundaki değişikliklerin histolojik olarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ege Üni. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İzmir 2002.
30. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: Basic Pathology. Canada, WB Saunders Company, 1992, 682-684
31. Uslu S, Uysal A, Oktem G et al. Constructive effect of exogenous melatonin against osteoporosis after ovariectomy in rats. *Anal Quant Cytol Histol*/2007; 29(5):317-25.
32. Oktem G, Uslu S, Vatansever SH et al. Evaluation of the relationship between inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity and effects of melatonin in experimental osteoporosis in the rat. *Surg Radiol Anat*/2006; 28(2):157-62.

MENOPOZ FİZYOLOJİSİ

Prof. Dr. Lütfiye KANIT
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji ve Temel Tıp Anabilim Dalı

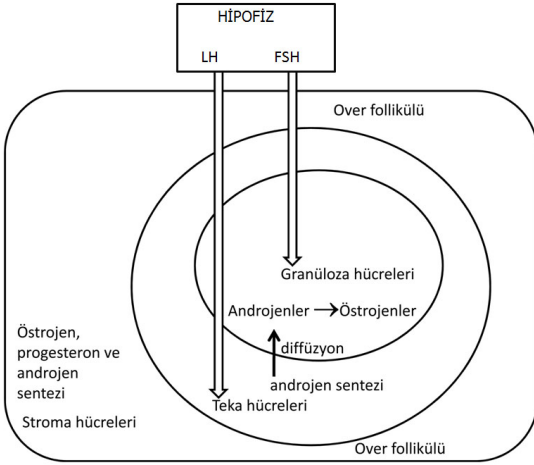
Kadında ortalama elli yaş civarında menstrüel döngüler düzensiz hale gelir ve en sonunda da tamamen ortadan kalkar. Bu adetten kesilme olayı menopoz olarak bilinir ve kadının üreme kapasitesinin sonlandığını gösterir. Menopoz tanısı genellikle 12 aylık amenore periyodundan sonra retrospektif olarak konabilir. Sürekli adet düzensizliklerinin ve ateş basması gibi bazı belirtilerin görüldüğü dönem ile menopozdan sonraki 5 yıllık dönem perimenopoz (klimakterium) olarak adlandırılır. Adet düzensizliklerinin başlaması ile üreme fonksiyonu yavaş yavaş ortadan kalkar ve bununla birlikte kadında pek çok fiziksel ve duygusal değişiklikler de görülmeye başlar.

Dünya sağlık örgütü menopoza yumurtalık işlev kaybına bağlı olarak adetlerin tamamen ve sürekli olarak kesilmesi olarak; perimenopozu (klimakterium) menopozun hemen öncesi ve sonraki beş yıllık dönem olarak tanımlar. Postmenopoz ise yine dünya sağlık örgütüne göre ancak sonradan tanımlanabilen menopoz sonrası dönem olarak kabul edilmektedir.

Menopoz yaşı günümüzde pekçok ülkede yapılan çalışmalarda 50-51 civarında tesbit edilmektedir. Son 100 yıl içinde menarj yaşında önemli bir düşme gözlenmesine rağmen menopoz yaşında çok küçük değişiklikler oluşmuş, radyasyon, sitatoksik ilaç alımı ve sigara kullanımı dışında menopoz yaşı neredeyse sabit olarak kalmıştır (1). Premenopoz 45,5-47,5 yaşları arasında başlamakta ve ortalama 4 yıl kadar sürmektedir. Premenopozdan sonra kadın hormon profili iyi tanımlanmış olan menopoz dönemine geçer. Postmenopozal dönemde kadında östrojen ve progesteron düşük, gonadotropinler (FSH=folikül uyarıcı hormon, LH=luteinize edici hormon) ise yüksektirler. Menopozda oluşan fizyopatolojik değişiklikleri açıklayabilmek için premenopozal kadındaki hipotalamo-hipofizover aksını yeniden gözden geçirmek gerekir.

Hipotalamus hipofizi uyarmak üzere belli aralıklarla patlamalar şeklinde gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) üretir. Bu patlamalar aynı aralıklarla gözlenen LH artışlarına neden olur. Patlamalar tarzında ki artışlar gonadotropin salgısı için gereklidir. Bir deney düzeyinde GnRH sabit bir hızda infüzyonla verildiğinde ön hipofizdeki GnRH reseptörlerinde down regülasyona (bastırıcı düzenleme) neden olduğu ve LH salgısının sifıra kadar indiği gösterilmiştir. GnRH saatte tek atımlar şeklinde verildiğinde ise LH salgısı uyarılır. Salgının böyle aralıklı olmasından başka salgıdaki artışların sıklık ve büyüklüğündeki değişikliklerde menstrüel döngüden sorumlu diğer hormonal değişikliklerin oluşmasını sağlar. GnRH salgısındaki artışların sıklığını, östrojenler artırırken progesteron ve androjenler azaltırlar. Döngünün folliküler evresinin sonuna

doğru yüksek düzeylerdeki östrojenler etkisiyle (pozitif geri bildirim) GnRH artışlarının sıklaşması büyük bir LH dalgası oluşmasına neden olur. Luteal fazda progesteronların etkisi ile seyrekleşen GnRH artışları, döngünün sonunda östrojen ve progesteron seviyelerindeki azalma ile tekrar sıklaşır ve FSH artışı ile yeni bir siklus başlar. GnRH daha çok LH ile direkt ilişkili olarak bulunmasına rağmen hipotalamustan salınan, FSH salgısını uyaran başka bir hormonun varlığı gösterilememiştir ve olması da pek olası görülmemektedir (2, 3, 4). Hipofiz kaynaklı FSH ve LH adlı hormonlar yumurtalık işlevlerinin düzenlenmesinden sorumludurlar. Yumurtalıklarda ovarian stroma içerisinde folliküller bulunur. Ovaryumlar da hormon sekresyonu açısından 3 temel bölüm vardır, granüloza hücreleri, teka hücreleri ve ovarian interstisyum. Granüloza hücrelerinde FSH reseptörleri bulunur (5), bu nedenle FSH etkisi altında androjenleri östrojenlere çevirirler. Teka hücrelerinde ise LH reseptörleri vardır. LH etkisi altında temel olarak androjenleri ve bazı östrojenleri sentezlerler. Ovaryan stroma ise cinsiyet hormonlarının (Şekil-1) 3 tipini de (androjen, östrojen, progesteron) üretirler (2, 3, 4). Erkekten belirgin şekilde farklı olarak yenidoğan dişi, tüm yaşamı boyunca üretebileceği tohum (germ) hücrelerine sahip olarak dünyaya gelir. İnsanlarda doğumdan sonra yeni ovum oluşmadığı düşüncesi yeni deneysel çalışmalarla ortadan kalmasına rağmen kadında germ hücre havuzunda intrauterin dönemden menopoza kadar giden bir azalma olduğuda bilinen bir gerçektir.

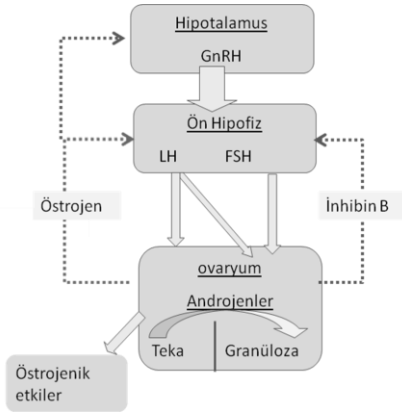


Şekil-1. Overlerin hormon salgı dinamikleri.

Fötusun gelişmesi sırasında yumurtalıklarda 7 milyondan fazla öncül (premordial) follikül bulunur. Ancak bunların çoğu doğumdan önce geriler. Doğum anında yaklaşık 2 milyon ovum vardır ve bunlarında %50 si atretiktir. Puberteye kadar yumurtalıklarda belirgin bir fonksiyon olmamasına rağmen bu döneme ulaşabilen yumurta sayısı 300.000'den azdır. Bu yumurtalarında sadece 400 ya da 500 tanesi olgun hale geçip ovulasyon ile atılabilir. Her bir mestrüel döngüde FSH etkisi ile 6-12 arasında premordial follikül gelişmeye başlar fakat adedin yaklaşık 7. günü bu folliküllerden biri dominansi kazanarak diğerlerinin büyümesini durdur. Böylece bu 6-12 premordial follikülde sadece biri kullanılırken diğerleri atreziye uğrarlar. Bu nedenle premordial folliküllerin sayısı ve kalitesi yaşam boyunca azalır, 37 yaşından menopoza

kadar olan dönemde ise atrezi çok daha büyük boyutlara ulaşır (6). Böylece 50 yaş civarına yaklaşan bir kadının overlerdeki sağlıklı öncül follikül sayısında ciddi bir azalma gözlenir (2, 3, 4).

Hipofizer FSH ve LH konsantrasyonları over hormonları olan östrojen ve progesteronun negatif geri bildirim etkileri ile kontrol edilir. Menstrüel siklus sırasında, plazma LH, FSH, östrojen, progesteron ve inhibin düzeylerindeki değişikliklerin geri bildirim etkileri Şekil-2'de gösterilmiştir. FSH, östrojen ve progesteron dışında inhibinler tarafından da negatif geri bildirimle denetlenir. İnhibin yumurtalıklardaki granüloza hücrelerinden üretilen bir dimerik glikoproteindir. A ve B olmak üzere 2 farklı tipi vardır. İnhibinlerin fonksiyonu ovaryumları ve negatif geri bildirim ile hipofizer FSH seviyelerini düzenlemektir. İnhibin seviyeleri ile FSH arasında ters bir korelasyon bulunur (7, 8).



Şekil-2. Kadın cinsiyet hormonlarının salgı dinamikleri.

1. Menopoz Oluşumunu Açıklayan Teoriler

Menopoz oluşmasına dair pek çok teori bulunmaktadır. Bunların bir kısmı evrimsel hipotezler olarak adlandırılır temelde 3 adettirler. Biz burada bu evrimsel hipotezlerden sadece ismen bahsedeceğiz:

- **İyi Annelik Hipotezi:** Normal bir kadın menopoza kadar olan dönemde 11-13 arası çocuğa sahip olabilir. Bu hipotezin dayanağı doğan çocukların sayıca çok olmasından çok iyi bakımla yetiştirilmesi gerekliliğidir. Bakamayacağından fazla çocuk sahibi olmasını önlemek için belli yaşlardan sonra over fonksiyonlarının sonlandırılması olarak kabul edilir.

- **Anneannelik Hipotezi:** Kadının çocuklarının büyüüp çocuk sahibi olacağı yaşlarda, kadının torunlarının nasıl bakılacağını çocuklarına öğretmesi için oluşturduğu iddiasından kaynaklanır.

- **Tek Vücut Teorisi:** Kadın yaşlanmaya başlayınca vücudu tüm gereksinimleri karşılamakta zorlanır. Üstelik üreme bunu daha da zorlaştıran bir dönemdir. Bu nedenle üreme sistemi çalışmasını sonlandırırken, vücut olan enerjisini diğer sistemlere aktarır (9).

Menopoza neden olan fizyopatolojik değişiklikleri açıklayan teorilerden en çok kabul edilenleri ise hücrel hipotez (over tarafından yönlendirilen üreme yaşlanması) ve beyin tarafından yönlendirilen üreme yaşlanmasıdır. Bu teorileri biraz daha detaylı olarak aşağıda inceleyeceğiz:

1.1. Hücrel hipotez (over tarafından yönlendirilen üreme yaşlanması)

Menopoz ve öncesindeki düzensiz fonksiyonların esas nedeni, yumurtalıkların yetmezliğidir. Ovaryumlarda

folliküller atrezi nedeniyle azalır ve gonadotropinlere yanıt veremez hale gelirler. Hipotalamus ve ön hipofiz göreceli normaldir. Ama yumurtalıklarda gonadotropinlere yanıt olarak yeterli hormon (17β -estradiol, progesteron ve inhibin) yapılamadığından yeterli geri bildirim oluşamaz ve kanda gonadotropin seviyeleri giderek artar. Granüloza hücrelerinden salınan inhibin B miktarıda folliküller yetmezlik nedeniyle azalır ve kanda FSH artışına destek olur. Şimdi bu teoriyi inhibinler ve antimüllerian hormonun etkilerine bakarak biraz daha yakından inceleyebiliriz (9).

1.1.1. Menopoz Oluşumunda İnhibinlerin Rolü

Hipofizer gonadotropin salgısı temel olarak ovarian streoidler ve inhibinler ile düzenlenir. İnhibin B, antral follikülün granüloza hücreleri tarafından üretilen bir üründür (10) ve seviyeleri follikül sayısında azalma ile düşer. Geç üreme yaşında İnhibin B'deki düşüş folliküller fazda FSH'nın tek taraflı yükselmesini tetikler (11.) FSH'daki bu artış granüloza hücrelerinden estradiol üretimini öncelikle sağlar zaman zaman ise artırır (12). Bu da perimenopozal kadında östrojen seviyelerindeki dalgalanmayı açıklar.

İnhibin 1985'te ilk olarak sığır folliküler sıvısından izole edilmiştir ve kısa süre sonra da hem sığır hem de insan inhibinleri klonlanmıştır. Çift taraflı overleri alınmış ve postmenopozal kadınlarda serumda inhibinler saptanamayacak seviyelere inerler. Saf FSH'nın ovaryumdan inhibin üretimini uyardığı gösterilmiştir (13) ve bu uyarılmanın menstürüel siklusun folliküler fazında doza bağımlı olarak oluştuğu kısmi olarak gösterilmiştir (14). Bu fazda dışarıdan verilen FSH'a hem inhibin A hem de B yanıt oluştururlar (15).

21-49 yaş arası kadınlarda yapılan bir çalışmada kadınlar 20-29, 30-39, 40-44, 45-49 olarak gruplanmış adedin erken folliküler (4-7. Günler) ve orta luteal (gelecek adetten 3-12 gün önce) fazında hormon tayinleri yapılarak FSH ve inhibinlerin durumu araştırılmıştır. Erken folliküler fazda inhibin 45-49 yaş grubunda genç gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Buna uygun olarak FSH yüksek olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada inhibinler ile FSH ve yaş arasında negatif korelasyon olduğunda gösterilmiştir. Özellikle 43 yaşından sonra FSH bir artış olduğunda gösterilmiş ve bunun direkt inhibinlerle ilişkili olduğu savunulmuştur.

İnhibin A ve B'nin ayrı olarak gösterilmesi mümkün olduktan sonra ise Klein ve arkadaşları ovulasyonu olan yaşlı kadında FSH artışının (LH artışı yokken) folliküler fazda İnhibin B seviyelerinde azalmayla birlikte olduğunu ama İnhibin A da böyle bir azalma olmadığını göstermişlerdir (16).

Son yıllarda, 77 kadın üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçları göstermiştir ki ileri üreme yaşında öncelikle FSH daha sonrada LH artışını etkileyen temel faktör İnhibin B'deki (A değil) azalmadır. İnhibin B'nin düşüşü, azalan ovarian follikül havuzunun göstergelerinden biri olarak kabul edilebilir (17,18).

Bu hipoteze göre premordial follikül sayısı belli bir eşiğin altına düştüğünde inhibin B salgısı azalmaya başlıyor, bu da FSH artışı ile sonuçlanıyor, artan FSH ise ovaryumlarda bir siklusta gelişen folliküllerin sayısını arttırarak, bir kısır döngü oluşturup overlerin tükenerek menopozun oluşmasına neden oluyor.

1.1.2. İlerleyen dişi üreme yaşında antimüllerian hormonun (AMH) rolü

Dimerik bir glikoprotein olan AMH, büyüme ve farklılaşma faktörleri ailesinin bir üyesidir. AMH'nin cinsel farklılaşmadaki etkileri çok iyi bilinmektedir. AMH etkisi ile gonadlar testislere farklılaşır, dişi cinsel farklılaşması sırasında AMH ekspresse edilmez. Testis ve ovarumların gelişmesinden sonra erkekte sertoli hücrelerinde kadında granülosa hücrelerinde üretilir. Çoğunlukla antral ve küçük antral folliküllerde üretilir, 8 mm'nin üzerindeki follikülerde neredeyse hiç üretilmez. AMH, FSH bağımlı follikül büyümesini zamana bağımlı şekilde baskılar. Bu temelde granüloza hücrelerinin çoğalmasında meydana gelen azalmanın bir sonucudur. AMH olasılıkla follikülün güçlenmesi ve dominant follikülün seçiminde rol oynar. Gonadotropin ve inhibinlerden farklı olarak menstürüel siklus ve gebelik boyunca değişiklik göstermez. Bu nedenle siklusta ovulatuvar durumla bir ilişkisi bulunması zordur. Fakat yaşlanma ile seviyelerinin değiştiği ve over yaşlanması ile ilgili olabileceği yönünde güçlü ipuçları bulunmaktadır (19). Menopozdan 4-5 yıl kadar önce kanda seviyeleri saptanamayacak kadar düşer bu nedenle menopoz göstergesi olarak kullanılması zor görünmektedir.

1.2. Beyin Tarafından Yönlendirilen Ovariyan Yaşlanma

Yaşla bağlantılı FSH artışının sonunda folliküler kaybı hızlandırdığını gösteren kanıtlar vardır. Nöroendokrin sinyallerin ve nörokimyasalların senkronizasyon ve temporal paterninde oluşan değişiklikler perimenopozal olayların kademelerini tetikleyebilir. Nöral sinyallerin senkronizasyon bozukluğu ve azalmasının bir

sonucu olarak hipotalamus-hipofiz-gonad aksı arasındaki iletişimin bozulmaktadır (20).

Meredith ve arkadaşları unilateral ovariektominin primordial follikül kayıp oranlarına etkisini araştırdılar (21). Genç ve orta yaşlı sıçanları tek taraflı ovariektomize ederek primordial folliküllerdeki kayıplarda oluşan değişiklikleri gözlediler. Tek yanlı ovariektominin sadece yaşlı grupta primordial folliküllerin kaybını hızlandırdığını saptadılar. Daha sonraki çalışmalarda tek yanlı ovariektominin hem genç hemde yaşlı sıçanlarda yaşıt yalancı (sham) opere kontrollerine göre ovarian rezervi azalttığı gösterilmiştir (22). Preovulatar 17 β -östradiol seviyeleri tüm gruplarda benzer bulunmasına rağmen folliküler rezervde ve proöstrus akşamında LH pikinin amplitüdünde anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Üstelik LH pikinin azalması ile kalan follikül sayısı arasında bir korelasyon da saptanmıştır. İlginçtir ki, genç unilateral ovariektomili ve orta yaşlı kontrol sıçanlarda folliküler rezerv benzer olmasına rağmen orta yaşlı sıçanlar daha düşük pikli LH seviyeleri ve düzenli siklus sayısında azalma göstermektedirler. Genç tek taraflı ovariektomili sıçanlarda östrus sabahı FSH seviyeleri artmış olarak saptanırken orta yaşlı sıçanlarda bu durum gözlenmemiştir. Gençlerdeki bu FSH artışı folliküler gelişmede bir artışla birlikte. Yani bu tek overli sıçanlar kontrol sıçanların her iki overinde de gelişen sayıya benzer preovulatar follikülü tek overlerinde geliştirmektedirler. Ovarian rezervin deneysel azaltılması LH pikini, ovulasyonu, siklusları hem genç hem de orta yaşlı sıçanlarda etkilemektedir. Bununla birlikte tek overi alınmış genç dişiler azalmış folliküler rezerv-

lerine rağmen yükselmiş FSH seviyeleri ile kompan-satuar bir yanıt göstermektedirler. Bu sonuçlardan sonra folliküler rezervden bağımsız olarak FSH'nin düzenlenmesinde temel yaşla bağlantılı bir değişim olduğu iddia edilmektedir.

İnsanlarda benzer çalışmalar çok sınırlı sayıda yapılabılmıştır. Dışarıdan değişik seviyelerde östrojen verilerek yapılan bir çalışmada yaşlı kadınlarda daha zor LH piki olduğu gösterilmiştir. Bu bulguda perimenopozal kadındaki değişikliğin overin az çalışmasından çok HPG aksinin değişmiş olduğu görüşünü desteklemektedir.

Yaş bağlantılı HPG aksinin değişikliklerini over yaşlan-masından ayrı olarak çalışmak zor olmasına rağmen hayvan modelleri kullanılarak bu yönde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Wise'in yaptığı bir çalışmada yaşa-mın değişik basamaklarında HPG aksinin yanıtları incelenmiştir (23). Bu çalışmada normal sıkluslara rağmen yaşlı sıçanlarda LH salgısının sıklığı ve ampli-tüdünde ayrıca aktive olan GnRH nöronlarının sayı-sında bir azalma olduğunu göstermişlerdir (24). Ayrıca pek çok yazar üremedeki azalmada GnRH'nın, değişiklikleri tetikleyen anahtar bir rol oynadığını iddia etmektedirler.

Sonuç olarak, hipotalamik yanıt azalması over fonksiyonundaki azalma ile birbirine bağlı olarak ortaya çıkmakta ve ikisinin birbirinden ayrılması pek olası görünmemektedir.

2. MENOPOZ SEMPTOMLARI

Menopoza pek çok semptom eşlik eder fakat en sık ve en rahatsız edici 2 tanesi, uykusuzluğun eşlik ettiği

sıcak basmaları ve vaginal kuruluktur. Bu semptomlar direkt olarak östrojen seviyelerindeki azalmayla bağlantılıdır ve kadınların %70'inden fazlasında değişik şiddetlerde ortaya çıkar. Menopoz semptomlarının çoğu fiziksel ve psikolojik olarak sınıflandırılabilir.

Menopoz klasik olarak sıcak basmaları ve gece terlemelerinin de dahil olduğu vazomotor semptomların başlamasıyla birliktedir. Diğer fiziksel semptomlar ise çarpıntı, baş, kemik ve eklem ağrıları, güçsüzlük, yorgunluk, aşırı hassasiyet, cinsel istek değişiklikleri, ürogenital sistem yakınmalarıdır. Kadının içinde bulunduğu biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörler oluşan menopoz semptomlarının şiddetinin belirleyicisidir.

Neredeyse beş kadından biri sıcak basmaları ve vazomotor semptomları tolere edemeyip tedavi gereksinimi duyar. Çoğu kadında bu semptomlar menopozdan 1 yıl kadar önce başlar ve 5 yıl kadar devam eder. On kadından birinde ise menopozdan 10 yıl sonra bile bu semptomlardan yakınma olabilir. Sıcak basmaları genelde 1-5 dakika arasında sonlanırken (25) bazı kadınlarda 15 dakikaya kadar uzayabilir.

Sıcak basmaları serum östrojen seviyelerindeki değişimin ilk belirtisi olabilir (26) ve semptomlar menopoz öncesinin geç dönemlerinde ortaya çıkar. Ortalama ortaya çıkış yaşı ellidir.

Östrojen eksikliği özellikle hormon bağımlı dokularda kendini gösterir. Endotelial incelme, vaskülaritede azalma, kas kitlesinde azalma, yağ birikiminde artış neredeyse tüm dokularda görünen etkilerdir. Vagina da kısılma, elastikiyette azalma, rugalarda silinme, epitelial azalma sonucu, daha kolay yaralanabilir hale

gelir bu da “Disparanua”ya neden olur. Hücresel glikojende kayıp, laktik asit miktarında azalma ile vajina daha alkalik bir ortama sahip olmaya başlar, bu durum enfeksiyona yatkınlığa neden olur. Tüm bu değişiklikler vajinal irritasyon, kuruluk, yanma ve kaşıntıya neden olur (27).

Östrojen reseptörlerine kadında alt üriner sistemde özellikle mesane, ureter ve pelvis bağlarında da rastlanır, dolayısıyla menopoz döneminde bu bölgelerde de değişiklik saptanır. Sonuçta disüri, sık idrara çıkma, gece idrara çıkma, sık idrar yolu enfeksiyonları ve üriner inkontinans gibi bir dizi üriner sistem yakınmasına neden olurlar (27).

Bunların dışında çarpıntı, baş ağrısı, kemik ve eklem ağrıları gibi bulgularda ortaya çıkar. Östrojenler önemli bir kemik koruyucu etki gösterdiklerinden eksikliğinde kemik kütlesi önemli derecede azalma gösterir. Bu nedenle postmenopozal dönemde kadınlarda osteoporoz ciddi bir şekilde izlenmelidir (27).

Menopoz dönemi çevresinde psikolojik semptomlarda sıklıkla açığa çıkarlar. Depresyon, unutkanlık, huzursuzluk, konsantrasyon zayıflığı, yorgunluk ve güven kaybı gibi bulgulara rastlanır. Depresyon kadınlarda daha sık rastlanan bir hastalıktır ve perimenopoz döneminde bu oran daha da artar. Bu semptomların direkt olarak östrojen eksikliğine bağlı olduğunu gösteren kanıtlar oldukça azdır. Yapılan kapsamlı araştırmalarda, hormon tedavilerinin farklılığı nedeniyle net sonuç ortaya koymak zordur. Bu farklılıkları görmezden gelerek yapılan çalışmalarda hormon alımının depresif semptomları ve deması azalttığı gösterilmiştir (27).

Beynin pek çok bölgesinde östrojen, progesteron ve testosteron reseptörleri vardır, menopozla birlikte hormonların azalması bu reseptörler üzerinden psikolojik semptomların oluşmasına neden olabilirler. Östrojenlerin seratoninde dahil ruh durumunu etkileyebilecek değişik nörotransmitterler üzerine farklı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Östrojenler, glutamatın etkilerini ve katekolaminlere duyarlılığı artırır, glutamat dekarboksilazı baskılar ve GABA oluşumunu azaltır. Menopoz kadın için çok zor bir dönemdir, sadece üreme kapasitesinde bir sonlanma değil aynı zamanda günlük yaşantıda gençliğin ve kadınlığın kaybı olarak algılanır. Bu nedenle psikolojik semptomların kaynağının ve direkt östrojenlerle ilişkisinin açıklanabilmesi çok kolay değildir (27).

2.1. Menopoz Semptomlarının Özellikle Vazomotor Bulguların Ortaya Çıkışını Açıklayan Teoriler

Androjenlerin kaybindan sonra erkelerde de sıcak basmaları gözlenebilir (28, 29, 30) steroid eksiklik sendromunun kaynağı olan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamadığından, vazomotor belirtilerin oluşması ile ilgili birçok nöroendokrin teori vardır. Isı ayar devrelerinin yeniden düzenlenmesi bunlardan biridir. Bu önemli düzenleme mekanizması 3 önemli kısımdan oluşur: merkez sinir sistemi, vücudun merkezi ve periferik dolaşım sistemleri. Vücut ısısı afferent termosensitif yollar ile merkeze iletilir. Merkez sinir sisteminde ısı ayar noktası bulunur. Bu ısı ayar noktası 0,4 °C düzeyinde bir aralıkta vücut ısısını sabit tutacak düzenlemeleri organize eder. Merkez sinir sisteminde omurilik, beyin sapı, hipotalamus ve limbik sistem görev alırlar. Hipotalamusta özellikle ön hipota-

lamus ve preoptik alan kritik rol oynar. Merkezi ayar noktasından çıkan düzenleyici emirler periferel sisteme gönderilerek sıcıağa ya da soğuğa karşı yanıtların gerçekteşmesini sağlarlar. Menopozda ısı düzenleyici merkezlerdeki hassasiyet bozukluğu ısı düzenlenmesinde sapmalara neden olur (31).

Termoregölasyon sistemi dış ortam ısısı değişse bile iç ortam ısısını her zaman sabit tutacak endokrin ve otonomik düzenlemelere sahiptir. Vücut ısısı her zaman belli dar bir aralıkta tutulur, bu aralığın üzerine çıkmaya başlayınca sıcakla aktive olan mekanizmalar (terleme gibi) altına düştüğünde ise soğukla aktive olan mekanizmalar (titreme gibi) devreye girer.

Sıcak basmaları ısı merkezinin fizyolojik dışı uyarılmalara verdiği aşırı bir yanıt durumudur. Isı ayar merkezinde olan düzenlenme bozukluğu nedeniyle vücut ısısında bir değişiklik saptanır, fazla ısıya karşı oluşan fizyolojik yanıtlar ortaya çıkar. Ardından da ısı kaybının çok olması nedeniyle titreme gibi soğuya karşı verilen yanıtlar da oluşmaya başlayabilir (32).

LH salgısında, 30-60 dakika veya daha fazla aralıklarla oluşan ani çarpıcı artışlar meanpoza yaklaşan ya da menopozdaki kadında daha da büyük olur. Her LH dalgası ile birlikte sıcak basması da başlar. Bu nedenle sıcak basmalarının GnRH ve LH seviyelerindeki değişikliklerle ilgili olabileceği düşünölmüştür. Fakat yapılan çalışmalarla hipofiz bezi çıkarıldıktan sonra da vazomotor belirtiler oluşmaya devam etmesi ve hipofizer LH salgısını durduran ilaçların kullanıldığı durumlarda da sıcak basmalarının oluşması bu belirtilerin oluşmasından LH'nin kendisinin sorumlu olmadığı göstermiştir. LH'daki bu değişikliğin sıcak

basmaları ile eş zamanlı olması, östrojene duyarlı bir mekanizma ile hipotalamusta iki olayın birlikte tetiklendiğini düşündürmektedir.

Günümüzde vazomotor semptomların fizyopatolojik mekanizmasını açıklamaya çalışan pek çok teori vardır. Bu hipotezlerin en çok bilinenlerinden biri Tataryn tarafından geliştirilmiştir (33). Bu hipotez menopozal dönemde hipotalamusun preoptik alanında olduğu düşünülen termoregülasyon merkezindeki ısı ayar aralığının daralmasına dayanır. Normalde 0,4 °C bir aralıkta sıcak ve soğuğa karşı yanıtlar ayarlanırken menopozlu kadınlarda bu aralık neredeyse sifıra yakın değerlere kadar azalarak, vücut iç ısısındaki en küçük değişikliklere karşı reaksiyon oluşturmaya başlar. Dış ortam ısısındaki değişiklikler vücut iç ısını çok az değiştirirler, çünkü deriden kalkan afferent bilgiler hipotalamusa ulaşır ve buna uygun yanıtlar oluşturulur ve vücut ısı dar aralıkta sabit tutulur. Fakat vücut iç ısısındaki değişimle hipotalamus ısı ayar merkezi uyarılırsa yanıtlar çok daha şiddetli olarak ortaya çıkar. Bu hipoteze göre menopozlu kadında ısı ayar aralığı çok daraldığı için vücut iç ısı ile hipotalamik ısı merkezi sıklıkla uyarılır ve fizyolojik olmayan abartılı yanıtlar ortaya çıkar.

Freedman ve ark. yaptıkları bir çalışmada bu hipotezin doğruluğunu kanıtlayacak bulgular elde etmişlerdir (34). Bu çalışmada semptomatik ve asemptomatik menopozlu kadınlarda radyoteleometri ile vücut iç ısı ölçülerek sıcak ve soğuğa karşı reaksiyonların başladığı eşik değerlerin tespiti yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre semptomatik kadınlarda soğuğa karşı eşiğin yükseldiği, sıcaklığa karşı eşiğin düştüğü termoneötral aralığın ise daraldığı gösterilmiştir. Yapılan pek

çok başka çalışmada da sıcak basmalarının tetiklenmesinden hemen önce vücut iç ısısında hafif bir yükselme olduğu gösterilmiştir (35).

Diğer bir hipotez ise vazomotor semptomların nedenini periferel vasküler sistemindeki duyarlılık azalmasına bağlar. İşlevsel termoregülasyonda sıcağa karşı oluşan deri kan akımı değişiklikleri ısı kontrolünde temel oluşturur. Hem damar direnci hem de deri ve deri altı kan akımı merkezi olarak kontrol edilir. Deri ve deri altı kan akımı lokal reflekslerle de kontrol edilebilir. Bu nedenle vücudumuzda sıcağa lokal yanıtlar da oluşabilir. Deri dolaşımının lokal termoregülasyon reflekslerindeki fonksiyon bozukluğu da genel ısı düzenleme bozukluğuna katkıda bulunabilir. Damarsal duyarlılıktaki değişiklik kan damarlarının hızlı ve uygun reaksiyon yeteneğini azaltabilir, böylece uygunsuz termoregülasyon reaksiyonlarına yol açabilir. Merkezi sinyallere gecikmiş vasküler yanıt vazomotor bozukluğu yaratabilir (36). Yani damarsal yanıtın gecikmesine bağlı olarak uygun yanıt hızlı bir biçimde oluşmazsa vücut iç ısısı değişebilir, vücut iç ısısı değişince de abartılı (patolojik) düzenleme yanıtları oluşur.

Hem östrojen hem de progesteron deri kan akımının kontrolünde etkili gibi görünmektedir (37). Perimenopozal dönemde östradiol konsantrasyonundaki dalgalanmalar, deri damarlarının vazodilatatör eşiğinin değişmesiyle vasküler sistemin duyarlılığını etkileyebilir. Postmenopozal süreçte düşük östradiol seviyeleri kan damarlarının elastikliğini azaltır ve vücut ısısındaki değişikliğe reaksiyonda bir gecikme ile sonuçlanabilir (35). Bu bulgularda periferel vasküler yanıtılıktaki azalma teorisini desteklemektedir.

Nörokimyasal değişiklikler olasılıkla menopozda vazomotor semptomların oluşmasında kritik rol oynar. Periferel vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyonu kontrol eden vazomotor etkiler merkezi olarak noradrenerjik ve serotonerjik sinyallerle düzenlenir. Perimenopozal dönemde östrojen eksikliği serotonin ve noradrenalin konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanabilir. Merkez sinir sisteminde sinaptik aralıkta serotonin ve noradrenalin geri alımında azalma yapan serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi maddeler, termanötral zonda stabilizasyona neden olurlar. Bu nedenle tedavide etkindirler (35).

Nöronal ve ekstrasellüler serotonin ve noradrenalin konsantrasyonlarında östrojen seviyelerindeki dalgalanmanın etkisi termoregülasyonla ilgili olarak hayvan modellerinde çalışılmıştır. Preoptik alanda bu nörotransmitterlerin östrojenle modüle edildiği gösterilmiştir. Östrojen bu nörotransmitterlerin pre ve post sinaptik bağlanma bölgelerinin yoğunluğunu değiştirir, geri alım ve yıkım yoluyla deaktivasyonunu sağlar. Östrojenler, sentez ve salımı artırıp yıkımı yavaşlatmak yoluyla sinaptik aralıkta serotonin kullanılabilirliğini artırır. Ayrıca serotonin reseptörlerinin yoğunluğunu ve bağlanma kapasitelerini düzenler ve sinaptik yarıktan geri alımı yavaşlatır. Östrojenler serotonine benzer şekilde noradrenalinide etkileyip sinaptik aralıkta kalış sürelerini artırır. Bu bilgi sıcak basmaları sırasında plazma noradrenalin seviyelerinin izlenmesiyle de doğrulanmıştır. Sıcak basması sırasında ve öncesinde plazma noradrenalin seviyeleri artar. Ayrıca hipotalamusta noradrenalinin üretim ve salgılanması sentetik östrojen verilerekte baskılanabilir (35). Sıcak basmaları erken perimenopozal geçiş

döneminde ortaya çıkar. Bu dönemde kadında östrojen seviyeleri çok değişkendir. Totalde bir östrojen eksikliği görülmeye başlamasına rağmen kanda çok yüksek östrojen seviyelerinin de bulunabildiği bir dönemdir. Östrojenlerden etkilenen hipotalamus bu dalgalanmalar nedeniyle değişen yanıtlar oluşturmaya başlar. Menopoz bulguları oluştuğundan bir süre sonra (bu sürede bireysel farklılık oldukça fazladır) hipotalamus yeni duruma adapte olmaya başlar ve vazomotor semptomlarda azalarak kaybolurlar. Sıcak basmaları hormon replasman tedavisi ile ortadan kalkarlar fakat tedavi edilmezler. Çünkü hormon alımı kesildiğinde yeniden başlarlar. Bu dönem hipotalamusun bir adaptasyon dönemidir, adaptasyon sağlanmadan atlatılamaz yapılan hormon replasman tedavileri sadece süreci ötelere (35).

KAYNAKLAR

1. Simoni M, Gromoll J & Neischlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology and pathophysiology. *Endocr Rev* 1997; 18: 739-773.
2. The gonads development and function of reproductive system. *Review of Medical Physiology*. WF Ganong twenty second edition 411-454.
3. Female Physiology before pregnancy and female hormone. *Text book of medical physiology*. Guyton and hall 11 edition. 1011-1024.
4. Kadın üreme fizyolojisi. *İnsan Fizyolojisi Vander*. Çeviri editörü S. Demirgören 10. Baskı 668-701.
5. Findlay JK & Drummond AE. Regulation of the FSH receptor in the ovary. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 183-188.

6. Macklon NS & Fauser BC. Aspects of ovarian follicle development throughout life. *Horm Res* 1999; 52: 161–170.
7. Burger HG. Evidence for a negative feedback role of inhibin in FSH regulation in women. *Hum Reprod* 1993; 8(Suppl. 2):129–132.
8. MacNaughton J, Banagh M & McCloud P. Age-related changes in follicular stimulating hormone, luteinising hormone, estradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 339–345.
9. Wu JM, Zelinski MB, Ingram DK, Ottinger MA. Ovarian aging and menopause: current theories, hypotheses, and research models. *Exp Biol Med* (Maywood). 2005 Dec;230(11):818-28. Review
10. Burger H, Hee J, Bangah M et al. Effects of FSH on serum immunoreactive inhibin levels in the luteal phase of the menstrual cycle. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 431–434.
11. Welt CK, Pagan YL, Smith PC et al. Control of follicle-stimulating hormone by estradiol and the inhibins: critical role of estradiol at the hypothalamus during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1766–1771.
12. Santoro N, Brown JR, Adel T et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1495–1501.
13. Buckler HM, Healy DL & Burger HG. Purified FSH stimulates production of inhibin by the human ovary. *J Endocrinol* 1989;122: 279–285.
14. Hee JP, MacNaughton J, Bangah M et al. Follicle-stimulating hormone induces dose-dependant stimulation of immunoreactive inhibin secretion during the follicular phase of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1340–1343.
15. Hee J, MacNaughton J, Bangah M et al. Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone. *Maturitas* 1993; 18: 9–20.

16. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP et al. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2742–2745.
17. Hale GE, Zhao X, Hughes CL et al. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3060–3067.
18. G.E. Hale, H.G. Burger/Hormonal changes and biomarkers in late reproductive age, menopausal transition and menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 23 (2009) 7–23.
19. C.B. Lambalk, J. van Disseldorp, C.H. de Koning, F.J. Broekmans .Testing ovarian reserve to predict age at menopause *Maturitas* 63 (2009) 280–291.
20. Te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BCJM. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol* 145: 67–73, 1998.
21. Meredith S, Dudenhoefter G, Butcher RL, Lerner SP, Walls T. Unilateral ovariectomy increases loss of primordial follicles and is associated with increased metestrus concentration of follicle-stimulating hormone in old rats. *Biol Reprod* 47:162–168, 1992.
22. Anzalone CR, Hong L, Lu JKH, LaPolt PS. Influences of age and ovarian follicular reserve on estrous cycle patterns, ovulation, and hormone secretion in the Long-Evans rat. *Biol Reprod* 64: 1056–1062, 2001.
23. Wise PM. Neuroendocrine influences on aging of the female reproductive system. *Front. Neuroendocrinol* 12: 323–356, 1991.
24. Micevych P, Sinchak K, Mills RH, Tao L, LaPolt P, Lu JK. The luteinizing hormone surge is preceded by an estrogen-induced increase of hypothalamic progesterone in

- ovariectomized and adrenalectomized rats. *Neuroendocrinology* 78: 29–35, 2003.
25. Kuhl H. *Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution* UNI-MED Verlag Bremen Kap. 3.2.(S. 50 ff.), 2Auflage. 2001.
 26. Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Bjorkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002;9: 156–161.
 27. Bruce D, Rymer J. Symptoms of the menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009 Feb;23(1):25-32. Epub 2008 Dec 3. Review.
 28. Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev. Oncol Hematol.* 2006; 57:63–77.
 29. Ness J, Aronow WS, Beck G. Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. *Maturitas* 2006; 53:356–361.
 30. Hendrix SL. Bilateral oophorectomy and premature menopause. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:131–135.
 31. Deecher DC. Physiology of thermoregulatory dysfunction and current approaches to the treatment of vasomotor symptoms. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14:435–448.
 32. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol* 2001; 13:453–464.
 33. Tatarzyn IV, Lomax P, Bajorek JG, Chesarek W, Meldrum DR, Judd HL. Postmenopausal hot flashes: a disorder of thermoregulation. *Maturitas* 1980; 2:101–107.
 34. Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:124–130.
 35. Rossmannith GW, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Menopause. Gynecological Endocrinology,* May 2009; 25(5): 303–314.

36. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:603–612.
37. Brooks EM, Morgan AL, Pierzga JM, Wladkowski SL, O’Gorman JT, Derr JA, Kenney WL. Chronic hormone replacement therapy alters thermoregulatory and vasomotor function in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 1997; 83:477–484.

MENOPOZ BİYOKİMYASI

Prof. Dr. Gülinnaz ERCAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Soycan MIZRAK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Menopoz, ovaryan folliküler aktivitedeki kayıp nedeniyle menstruasyonun kalıcı olarak kesilmesidir (1). Menopoz belli bir anda gerçekleşmekle birlikte menopoza bağlı değişiklikler yıllarca öncesinden başlamaktadır (2). Menopozun nedeni ovaryumda gonadotropinlere duyarlı folliküllerin tükenmesine bağlı overlerin fonksiyonel yetmezliğidir. Overler yeterli miktarda östrojen ve inhibin sentezleyemediğinden overleri uyarmak üzere gonadotropin düzeyleri arttırılmaktadır (1, 3, 4). Düzenli ovulatuvar sikluslardan menopoz durumuna geçiş, kadında belli bir süreci gerektirir ve klimakterium denilen bu uzun geçiş döneminde gerçek menopozdan yaklaşık 5 yıl kadar önce hormonal değişikliklerin oluşmaya başladığı gözlenir (1, 2).

1. MENOPOZDA GÖRÜLEN HORMONAL DEĞİŞİMLER

Gebeliğin 20. haftasında mitotik bölünmeler sonucu oluşan oogonyumlar 6-7 milyon civarındadır. Fetal

hipofiz bezinin Follikül stimulan hormon (FSH) ve Luteinizan hormon (LH) salgılamasıyla over folliküllerinin maturasyonu ve dejenerasyonu uyarılır ve yenidoğan overlerindeki follikül sayısı 1-2 milyona iner. Pubertede ise ancak 400.000 follikül kalır. Üreme çağındaki kadında bu foliküllerin yaklaşık 400 tanesi gonadotropinlerin etkisi ile ovulasyonla atılır, kalanlar ise atreziye uğrar ve 40 yaş civarında sayıları 8000' e kadar düşer. Follikül sayısı azaldıkça, premenopozal dönemde kalan folliküllerin FSH uyarısına direnci artmaktadır (3).

Normal menstrüel döngü gonadotropinler, ovaryan steroidler ve inhibinlerin plazma düzeylerindeki değişikliklerle karakterizedir. Ancak, son mensten hemen öncesi ve sonrası zamanı belirgin ayırabilen hiçbir endokrin olay yoktur (1,5). Premenopozal menstruel siklus değişimi artmış FSH ve azalmış inhibin düzeyleri ile karakterizedir. Overler yeterli miktarda östrojen ve inhibin sentezleyemez ve bu nedenle overleri uyarmak için gonadotropin üretimi artırılır. Ancak, zamanla, overlerin gonadotropinlere yanıtı azalmaya başlar ve menstrüel döngü giderek daha da düzensizleşir. Perimenopoz terimi menstrüel düzensizliklerin başlangıcından menopoza kadar olan süreci kapsar. Bu geçiş dönemi 2-8 yıl kadar sürebilir. Bu dönemde FSH konsantrasyonları artarken ve östradiol konsantrasyonları azalırken, LH ve progesteron konsantrasyonlarının değişmeden kalması menstrüel siklusun ovulatuvar olduğunu gösterir (1).

FSH düzeyleri sıklıkla menstrüel döngüdeki düzensizlik başlangıcı ile birlikte yükselmeye başlar. Ancak östradiol düzeyleri mensin kesilmesinden birkaç ay öncesine kadar değişiklik göstermez. Ancak 3 aydan

fazla süren bir amenore sonrası FSH düzeylerindeki artışa östradiol düzeylerindeki düşüş de eşlik eder. Perimenopozal dönemde FSH düzeyleri bazı sikluslarda postmenopozal aralığa yükselebilir, bazı sikluslarda ise premenopozal düzeylere gerileyebilir. Bu nedenle, mens gören bir kadında FSH ölçümü menopoz durumunu saptamada yeterli olmayabilir. Perimenopozal dönemde LH düzeyleri ise çoğunlukla değişmeden kalır (5).

Menopozal duruma geçişin başlıca hormonal olaylarından biri siklusun ilk yarısında inhibin B düzeylerindeki düşüştür (5). İnhibin B ovaryumun granüloza hücrelerinde sentezlenen peptid yapılı bir hormondur ve FSH'ın salınımını inhibe edici özelliğe sahiptir (6). İnhibin B'deki düşüş yaşlanmayla birlikte fekondalitedeki azalmayla kendini gösterir. Postmenopozal dönemde gonadotropinleri baskılamadaki yetersizliğin ana sebebi inhibinin azalmasıdır (4). İnhibin B'deki bu düşüş hipofiz üzerindeki negatif feedback düzenlemede bir azalmaya neden olur ve böylece FSH düzeylerinde folikül gelişimini uyarmaya yetecek düzeyde bir artışa yol açar. FSH düzeylerindeki bu artış follüküler gelişimi uyarır, dominant follükülün fonksiyonunu idame ettirmesini sağlar ve olabildiğince uzun bir dönem östradiol üretimine neden olur. Yaşlı kadınlarda granuloza hücrelerinin inhibin B salgılama yeteneğinin azalmasına bağlı inhibin B düzeylerindeki azalma her siklusun başlangıcında follükül büyüklüklerindeki azalmayı da yansıtabilir (5).

Sikluslar düzensizleşince bazen ovulasyon ve corpus luteum oluşumu gerçekleşmeksizin bir östradiol piki sonrası hormon azalmasına bağlı kanama olabilirken,

bazen de ovulasyon ve ardından fonksiyonel bir corpus luteum oluşumu gerçekleşebilir. Bu nedenle perimenopozdaki bir kadının hem FSH hem de LH düzeyleri yüksek olana dek beklenmeyen bir gebelik açısından güvenli durumda değildir (1, 5).

Daha ileri dönemlerde follikülogenez tamamen yavaşlar ve östradiol düzeyi ovulasyonu sağlayan LH pikini oluşturamayacak düzeylere iner. Böylece anovulatuvar sikluslar ortaya çıkar. Olay ilerledikçe FSH'ın yanısıra LH düzeylerinde de artış başlar ve 40 IU/L'ye ulaştığında folikül gelişiminin tamamen durduğu gözlenir. İşte menopoz dediğimiz son adet bu dönemde görülür (3). Son mensten 1-3 yıl kadar sonra gonadotropin düzeyleri maksimuma ulaşır. FSH ve LH düzeylerindeki artış ile uzun süreli amenore ovaryan yetmezliğin göstergesidir. Postmenopozal durumda dolaşımdaki FSH düzeylerinde 10-15 kat bir artış, LH düzeylerinde 4-5 kat bir artış ve dolaşımdaki östradiol düzeylerinde %90'ın üzerinde bir düşüş söz konusudur. Postmenopozal dönemde dolaşımdaki inhibin düzeyleri saptanamayacak kadar azalmıştır. FSH düzeyleri LH düzeylerinden daha yüksektir; bunun sebebi LH'in dolaşımdan daha hızlı uzaklaştırılmasıdır (LH'in yarı ömrü 30 dakika iken FSH'ınki 4 saattir) (5).

Reprodüktif dönemde siklus gününe göre 40-450 pg/ml arasında değişen serum östradiol (E₂) düzeyi, postmenopozal dönemde 10-20 pg/ml'ye kadar düşer (3). Östrojen azalmaya devam edince prolaktin konsantrasyonlarında da buna eşlik eden bir azalma gözlenir. Östrojen konsantrasyonlarındaki bu azalma vazomotor instabiliteye neden olur (1). Menopozun klasik semptomları olan sıcak basması, vajinal kuruluk

ve sık sık idrara çıkma gibi şikayetler düşük östradiol düzeylerinden kaynaklanmaktadır (5).

Postmenopozal dönemdeki östrojenin büyük bir kısmı, östrondur (E_1). E_1/E_2 oranı E_1 lehine artış gösterir. Östron büyük oranda androstenedionun (AS) periferik aromatisasyonu ile sentezlenir (3). AS'un östrojene dönüşüm hızı vücut ağırlığı ile orantılıdır. Artan vücut ağırlığı ile östrojen üretimindeki artış, muhtemelen yağ dokusunda androjenlerin aromatisasyonuna bağlıdır. Bu nedenle obez kadınlarda dönüşüm hızı ve östrojen düzeyleri zayıf kadınlara göre yüksektir. Androjenlerin östrojene aromatisasyonu sadece yağ dokusuyla sınırlı değildir. Karaciğer, böbrek, kemik iliği, kas dokusu ve hipotalamik nükleuslarda da periferik aromatisasyon gerçekleşmektedir (2). Gebe olmayan kadının serumunda menopoza öncesi $<2U/L$ olan human koryonik gonadotropin (hCG) düzeyleri menopoza sonrası artarak $10U/L$ değerlere çıkabilir. Postmenopozal dönemde serum LH ve β -hCG konsantrasyonlarındaki bu artış sonucu overler androjen (özellikle testosteron ve AS) üretmeye devam eder ve bu durum östrojen/androjen oranında azalmaya ve postmenopozal kadınlarda sıklıkla gözlenen hirsutismusa neden olur. Östrojen eksikliğinin daha da uzaması postmenopozal kadınlarda kemik rezorpsiyonunun ve kemik yeniden yapılanmasının artmasına, böylece kemik kaybı ve osteoporoz gelişimine neden olur. Östrojen replasman tedavisi kemik kaybını azaltır, kırık riskini yarıya indirir (1).

Yaş ilerledikçe adrenal bezin yaşlanmasına bağlı olarak dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerindeki azalmaya rağmen, adrenal östrojen, AS ve testosteron salınım düzeyleri genelde sabit kalır (3).

Serum ve idrarda β -hCG konsantrasyonu ölçümü ile ilgili oldukça duyarlı immunassay yöntemlerinin gelişimi ile postmenopozal kadınlarda β -HCG konsantrasyonlarının hafif arttığı durumlar da saptanabilmektedir (>5 IU/L- <25 IU/L). Bu konsantrasyonlar özellikle pozitif hamilelik testi için tanımlanan saptama sınırını aşınca karışıklığa yol açabilmektedir. Oysa bu durum gebelik ile ilişkili değildir (1).

2. MENOPOZDA LİPİD PROFİLİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİMLER

Postmenopozal dönemde koroner kalp hastalığı ve osteoporoz gelişme riski artmaktadır. Postmenopozal kadınlarda koroner kalp hastalığı gelişme riski premenopozdaki yaşlılarına göre 2 katı artmaktadır. Bu durum plazma lipid ve lipoprotein profillerindeki değişim ile ilişkilidir (5). Menopoz öncesi dönemde östrojenin sağladığı yüksek HDL-Kolesterol düzeyleri koroner kalp hastalıklarından korunmayı sağlamaktadır. Yetişkin bir kadında serum total-Kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeyleri, erkeklere kıyasla 10 mg/dL daha düşük iken, serum HDL-Kolesterol düzeyleri ise 10mg/dL daha yüksektir ve bu farklılık postmenopozal süreçte de bir süre devam eder. Erkeklere göre kadınlarda daha yüksek bulunan HDL-Kolesterol düzeyleri, kadınlarda östrojenin HDL-Kolesterolü artırıcı erkeklerde ise androjenlerin HDL-Kolesterolü azaltıcı etkisini yansıtmaktadır (7). Menopoz sonrası kadınlarda aterojenik lipidler 60 yaşına kadar artmaya devam ettiği için kardiyovasküler hastalık riski artar ve iki katına çıkar. Yapılan çalışmalarda menopozal dönemde kardiyovasküler hastalık insidansı artışına korole olarak Apo A1 düzeylerinin azaldığı; Apo B

düzeylerinin ise arttığı gösterilmiştir. Ayrıca menopoz sonrası aterojenik bir partikül olan Lipoprotein a (Lp_a) düzeyleri de artmaktadır. Artan Lp_a düzeyleri koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (8). Homosistein, sülfür içeren esansiyel amino asitlerden olan metioninin metabolizması sırasında oluşan bir ara üründür. Artan yaşla birlikte homosistein konsantrasyonu da sürekli olarak yükseldiğinden; bu artış kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olabilir. Postmenopozal kadınlarda plazma total homosistein düzeyleri, premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında genellikle yüksektir. Premenopozal kadınlarda total plazma homosistein düzeyleri ile serum $17-\beta$ östradiol (E_2) düzeyleri arasında güçlü bir negatif korelasyon vardır. Menopoz sonrası kadınlarda homosistein düzeylerinin artması belki de azalan östrojen konsantrasyonu ile ilişkilidir (9).

1.3. MENOPOZ VE OSTEOPOROZ

Perimenopozun son dönemi ve postmenopozal dönemde dolaşımdaki östradiol düzeylerindeki azalma ile uyumlu kemik mineral dansitesinde de bir değişim oluşmakta ve osteoporoz gelişme riski yükselmektedir (5). Kemik dengeli bir yıkım ve bu yıkımı izleyen yapım nedeniyle sürekli olarak yenilenen dinamik bir dokudur (10). Osteoporoz, osteoklastlar tarafından oluşturulan kemik yıkımı ile osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik yapımı oranı arasındaki dengenin kemik yıkımı lehine bozulmasından kaynaklanan kemik kütlesindeki azalma ve mikroartiküler dejenerasyonla karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır (11). Menopozda kemik döngüsündeki artışa eşlik eden yıkım ve yapım oranındaki dengesizlik kısa

zamanda büyük kemik kaybına yol açtığından, menopoz kırık için bağımsız bir risk faktörüdür. Rutinde kan ve idrarda ölçülen parametreler sıklıkla normal sınırlardadır. Bu nedenle laboratuvar testleri daha çok sekonder osteoporoz tanısında yararlıdır. Kemik döngüsü belirteçleri ya kemik yapımı sırasında osteoblastların, ya da kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastların salgıladığı enzimler ya da kemik matriks metabolizmasının yapım ve yıkımı sırasında açığa çıkan tip 1 kollajen ürünleridir. Kemik belirteçleri osteoporoz tanısında kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümlerinin yerini asla tutamaz. Ancak, bu belirteçler gelecekte gelişebilecek kemik kaybı ve kırık riski hakkında bilgi verebilirler (10). Ayrıca, biyokimyasal kemik belirteç-leri, uygulanan tedaviye yanıtı 3-6 ay gibi kısa bir zamanda gösterdiklerinden hastaların progno-zunun izlemi açısından oldukça değerlidirler. Bir diğer önemli avantajları ise uygulanan testlerin hasta açısından tamamen risksiz olması ve hastanın radyasyon almamasıdır (12).

3.1. Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik yapımı belirteçleri osteoblastik aktiviteyi yansıtır. Bunlar; osteokalsin, kemik alkalin fosfatı (bALP), total ALP, prokollagen C- ve N- terminal propeptidleridirler. Kemik yapımı belirteçleri dolaşıma salındıklarından kanda (serum/plazmada) ölçülürler (4). Biyolojik diurnal varyasyonlardan kemik yıkımı belirteçlerine kıyasla daha az (%8-12) etkilendiklerinden yıkım belirteçlerine göre üstünlük sağlarlar. Kemiğin remodelling (yeniden yapılanma) döngüsünde kemik sentezi süreci yıkım sonrası gerçekleş-

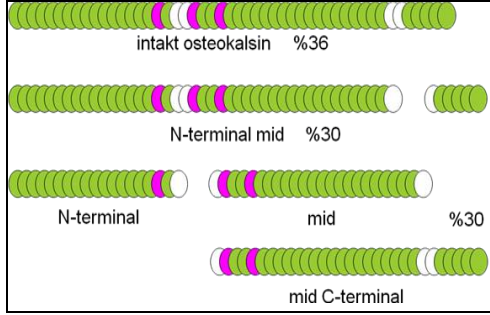
tiğinden kemik yapımı belirteçleri ancak 12-16 hafta sonra bir artış gösterebilir (11).

- Osteokalsin (OC: Kemik Gla Proteini: BGP)

5800 kDa molekül ağırlığında, 49 amino asitten oluşan küçük bir proteindir ve kemikte non-kollajen (kollajen olmayan) proteinin çoğunluğunu oluşturur. Osteoblastlar, odontoblastlar ve hipertrofik kondrositlerde sentezlenir ve sentezi K vitaminine bağımlıdır (11). Kemik matriksinde yer alan OC, kemiğin yeniden şekillenmesinde görev alır. Serum OC düzeyleri kemik yapımı ile koreledir. Hızlı yıkılır, sağlam (intact) peptid yapıları ile OC fragmanları (parçalanma ürünleri) dolaşımda birlikte bulunur. Osteokalsin, kalsiyum ve hidroksiapatite bağlanır. Sentezi 1,25 dihidroksi kolekalsiferol tarafından uyarılır ve (-) feed back mekanizma ile kontrol edilir.

İmmun ölçüm yöntemleri ile dolaşımdaki osteokalsinin intakt OC formları yanı sıra multipl fragmanları da saptanabilmektedir. Sağlam (intakt) molekülü ve osteokalsinin 1-43 aa'lik N-terminal/mid fragmanlarını birlikte ölçen yöntemler daha stabildir ve tercih edilir.

Kan örneği buz üzerinde saklanmalı, bir saat içinde serumu ayrılmalı ve hemen çalışılmıyacaksa serum dondurulmalıdır (1). Yiyecek alınımından etkilenmez, örnek alımı için açlık gerektirmez; ancak hemoliz ve tekrarlayan dondurma-çözme işleminden etkilenir (10).



Şekil-1. Serumda Bulunan Osteokalsin Formları.

Serum osteokalsin düzeyleri yaş, cinsiyet ve diurnal varyasyonlar ile değişim gösterir (1). Yaş ile artar ve erkeklerde daha yüksektir. Menopoz sonrası kemik döngüsündeki osteoblastik aktiviteyi yansıtır ve serum düzeyleri kemik yapımı ile koreledir (11). Geceleri pik yapar ve sabah 04:00'de maksimum olup ilerleyen saatlerde %30 kadar düşer. Ancak glomerüler filtrasyona uğrayarak atıldığından böbrek yetmezliğinde serum düzeyleri artarak yanıltıcı sonuç verebilir (1).

- Alkalen Fosfataz (ALP):

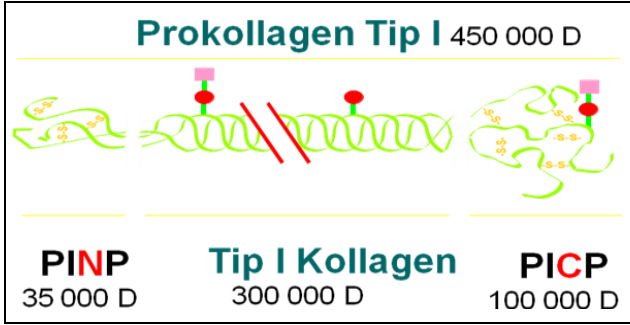
Kemik, karaciğer, barsak, böbrek ve plasenta gibi pek çok organ ve dokudan kaynaklanır. Sağlıklı erişkinlerde serum ALP aktivitesinin %50'si karaciğer, %50'si kemik kökenlidir (1, 11). Total ALP enzimi hepatik ve gastrointestinal izoenzimlerinin varlığı nedeniyle osteoporoz tanı ve tedavisinde duyarlı ve özgün bir test değildir. Serum kemik ALP (bALP) izoformunun ölçümü ise total ALP'a kıyasla daha duyarlıdır. Osteoid formasyonu ve mineralizasyonda rol alan osteoblast kökenli bALP'ının salınımı kemik oluşu-

munun arttığı durumlarda uyarılır. Bu nedenle serumda bALP düzeyleri çocukluk ve puberte döneminde, kırık sonrasında, hiperparatiroidizm ve Paget hastalığında artar (1). Kemik ALP'ının serum düzeyleri yaş ile birlikte artış göstermektedir. Serum bALP'ı ölçümünde immunassay yöntemleri (özellikle de ELISA) tercih edilmektedir (11). Kemik ALP'ı osteoblastlar tarafından sentezlenir ve postmenopozal kadınlarda osteoblastik aktiviteyi gösteren duyarlı bir testtir. Ayrıca postmenopozal osteoporozda alendronat tedavisi sonrasında kemik yapım yıkım hızındaki azalmayı izlemde oldukça duyarlı ve güvenilir bir testtir. Serum yarı ömrü osteokalsine göre daha uzundur ve diüurnal varyasyondan etkilenmez. Ayrıca GFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı)'nın düşüklüğünden etkilenmediği için böbrek yetmezliği v.b. nedenlerle renal fonksiyonu bozuk hastalarda kemik oluşumunu değerlendirmede daha güvenilir bir parametredir (1).

- Kollajen Propeptidleri:

Prokollajenden Tip-1 kollajen oluşumu sırasında açığa çıkan yan ürünlerdir. Tip-1 kollajenin amino (N-) ve karboksi (C-) uçlarının uzantılarıdır ve bu nedenle PINP (Tip I kollajen N-Propeptidi) ve PICP (Tip I kollajen C-Propeptidi) olarak adlandırılırlar. Prokollajen osteoblastlardan salınırken N- ve C- terminal uçları ekstrasellüler endoproteinazlar aracılığıyla parçalanır ve böylece Tip-1 kollajenle birlikte PINP ve PICP de salınır. PINP ve PICP spesifik poliklonal immunassay yöntemleri ile ölçülebilirler. Kemik oluşumu ile serum PICP düzeyleri arasında orta derecede bir korelasyon vardır. PINP'in trimer yapısının ölçümü osteoporozda kemik yapımı-

nın belirlenmesinde daha duyarlı bir göstergedir (11) Ancak, Tip 1 kollajen kemik dışı dokularda da bulunduğundan PINP ve PICP diğer kemik yapım belirteçleri kadar duyarlı ve özgül değildirler (1). Ayrıca kemik ve karaciğer hastalıkları ve tirotoksikoz durumlarında metabolik klirensleri değişim göstermektedir (11).



Şekil-2. Prokollajenin yapısı.

3.2. Kemik Yıkım Belirteçleri:

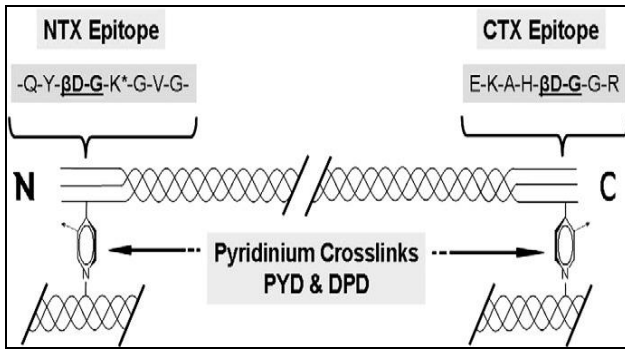
Kemik yıkım belirteçleri deoksipiridinolin (DPD) veya piridinolin (PYD) kollajen çapraz bağları, Tip 1 kollajen N- ve C- telopeptidleri (sırasıyla NTx, CTx), hidroksi-pirolin, galaktozil hidroksilizin ve tartarata dirençli asit fosfatazdır. Kemik yıkımı belirteçlerinin yüksek düzeyde olması artmış kırık riskine işaret eder. Osteoporoz tanısında kemik dansitometri ölçümünün yerini alamazlar ancak osteoporozda artan kırık riskini ve tedaviye verilen yanıtı erken dönemde yansıtmaktadırlar. Antirezorptif tedavinin etkinliği yani kemik kaybını yavaşlatması veya durdurması biyokimyasal

belirteçlerin normal düzeylere gerilemesi ile belirlenir. Kemik yıkım belirteçlerinin düzeylerinde tedavi sonrası 3-4 haftada %40-50 oranında bir düşüş gözlenirken, kemik dansitometrik ölçümleri ile tedavi başarısı hakkında ancak 1 yıl sonra bilgi edinilmektedir. Yüksek riskli hastalarda veya çoklu kırığı olanlarda tedavi protokolünün izlemi açısından oldukça değerlidirler (11). Özellikle idrarda ölçülen NTx ve PYD düzeyleri östrojen replasman tedavisi veya alendronat tedavisi sonrası bir ay içinde değişim göstermektedir (13).

- Kollajen Çapraz Bağları:

Komşu kollajen molekülleri arasında oluşan çapraz bağlar kemik Tip-I kollajenini stabilize ederek sağlamlaştırır. Çapraz bağlardan piridinolin (PYD) 3 hidroksilizin kalıntısı, deokspiridinolin (DPD) ise 2 hidroksilizin ve 1 lizin kalıntısı içerir. PYD kemik Tip I kollajeninde ve kırıkta Tip II kollajeninde, DPD ise sadece kemik Tip I kollajeninde bulunduğundan DPD kemik metabolizmasını PYD'ye göre daha iyi yansıtır. İdrar PYD ve DPD atılımı sirkadiyen ritm gösterir, sabah 05-08 arası en yüksek, akşam 17-20 arası ise en düşüktür. Üriner PYD ve DPD atılımı diyetteki protein ve kollajen içeriğinden ve renal fonksiyonlardan etkilenmez. Ancak, piridinolinler ultraviyoleye karşı duyarlı oldukları için alınan idrar örneği uzun süre ışığa ve güneş ışığına maruz bırakılmamalıdır. Günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşan üriner PYD ve DPD atılımı kemik yıkımının belirlenmesinde en çok tercih edilen göstergelerdir. PYD ve DPD tayinleri 24 saatlik idrar örneğinde HPLC veya enzim immunassay yöntemleri ile yapılmaktadır (1,5).

- **CTx ve NTx:** Tip-1 kollajenin C- ve N- terminal uçlarında, diğer kollajen molekülünün helikal bölgesi ile bağlantılı olan PYD ve DPD çapraz bağlarını da içeren non-helikal C ve N telopeptid (sırasıyla CTx ve NTx) bölgeleri bulunur. Tip-1 kollajenin CTx fragmanı, kollajenin C-terminal telopeptid bölgesindeki α -1 zinciri ile diğer kollajen molekülünün α -1 veya α -2 zincirleri arasındadır (1,10).



Şekil-3: Tip-1 kollajenin NTx ve CTx fragmanı (10).

CTx kemik yıkımı sırasında kana salınır. Kemik rezorpsiyonu sırasında açığa çıkan bu fragman sadece kemik dokuya özgüdür (1). Serum CTx konsantrasyonu, piridinolin ve deokspiridinolin gibi sirkadyen değişim gösterir. Bu yüzden serum CTx düzeylerine bir gece açlık sonrası sabah 9:00'dan önce alınan kan örneğinde bakılmalıdır. Serum CTx düzeyleri kemik kayıp hızının belirlenmesi ve kalça kırık riskinin hesaplanmasında değerli olduğundan

hızlı kemik kaybeden bireylerin belirlenmesi ve tedavilerinin planlanması ve izleminde kullanılır. Kemik Tip-I kollajenindeki DPD çapraz bağlarının 2/3'ü N-telopeptiddir. NTx olgun kemik kollajeninin osteoklastlar tarafından yıkımı sırasında salınır ve değişime uğramadan idrarla atılır. Kemik rezorpsiyonu gece en yüksek düzeyde olduğundan sabah erken saatlerde alınan idrar örneklerinde (05:00–08:00 arası) NTx değerleri en yüksek düzeylerde bulunur (1,10). NTx, postmenopozal dönemde hormonal antirezorptif tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlı bir parametredir. Hormon replasman tedavisinden 2 hafta sonra idrar NTx düzeylerinde bir düşüş gözlenir. Bu hızlı düşüş vertebral kemik mineral yoğunluğundaki artışa paralel seyredir. Ölçülen NTx düzeyleri tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılır (1).

NTx ve CTx ölçümleri için immunassay yöntemleri geliştirilmiştir. ELISA yöntemi ile monoklonal antikor kullanılarak N ve C telopeptidlerin ölçümü yapılabilmektedir (1).

- Üriner hidroksipirolin

Hidroksipirolin kollajenin yapısının %13'ünü oluşturur ve prolinin posttranslasyonel hidrosilasyonu sonucunda oluşur. Kollajen katabolizması sırasında hidrok-sipirolinin %10'u idrara salınmaktadır. Düzeylerine 24 saatlik idrar örneğinden bakılmaktadır. Ancak kas, deri, C1q kompleman gibi kemik dışı yapılarda bulunması, sentez ve maturasyon sırasında kollajenin önemli bir bölümünün bozulması, karaciğer, böbrek fonksiyonları ve diyetel faktörlerden etkilenmesi sebebiyle duyarlılığı ve özgünlüğü düşüktür. Kolori-

metrik yöntemle veya HPLC ile ölçülebilmektedir (1,10).

- Hidroksilizin

Kollajen molekülünde bulunan bir amino asittir. Prokollajenin α -zincirlerinin hidroksilizin kalıntılarının glikasyonu sonucu galaktozil hidroksilizin ve glukozil galaktozil hidroksilizin oluşur. Hidroksilizin, kemik yıkımı sırasında metabolize olmadan dolaşıma salınır ve idrarla tamamı atılır. Diyetten etkilenmediği için hidroksiprolinle oranla kemik yıkım hızını daha doğru yansıtır. HPLC yöntemi ile idrarda ölçülebilir (11).

- Kemik Siyaloproteini (BSP)

Kemik nonkollojen matriksinin %10'unu oluşturan BSP aktif osteoblastların sentez ürünüdür. Hücre-matriks adezyon işlevinde ve mineralize dokuların ekstrasellüler matrikslerinin organizasyonunda önemli rol oynar. Bifosfanat tedavisi sonrası serum düzeylerinin hızla azaldığının saptanması BSP'nin kemik yıkımı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (14).

- Tartarata Dirençli Asit Fosfataz 5b (TRACP5b)

Asit fosfataz, dalak, eritrosit, trombosit, prostat ve osteoklastlarda bulunan lizozomal bir enzimdir. 6 farklı izoenziminden 5b formu kemikte bulunur ve Tartarata dirençli asit fosfataz 5b (TRACP5b) olarak tanımlanır. Düşük bir diurnal varyasyonu bulunmakla birlikte dolaşımdaki düzeyi karaciğer ve böbrek bozukluklarından etkilenmez. Kandaki düzeyleri immunenzimatik ölçüm yöntemleri ile belirlenir. İlaç tedavisinin kemik mineral dansite üzerine etkilerinin izleminde kullanılabilir (15).

- Katepsin K

Osteoklast hücrelerinde sentezlenip salınan lizozomal sistein proteazdır. İmmunassay yöntemleri ile bakılmaktadır. Osteoklast aktivitesini yansıtmada yararlı bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Ancak destekleyici ileri çalışmalara gereksinim vardır (15).

- Osteoprotegerin (OPG)

401 amino asit olarak sentezlenen bir polipeptiddir. 21 amino asitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 amino asitlik olgun protein oluşur. Hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik formları şeklinde çözünür bir glikoprotein olarak salgılanır. Sitokin ailesinin yeni bir üyesi olan OPG'e osteoklastogenezis inhibe edici faktör de denir. OPG, osteoblastlar dışında kardiyovasküler sistem (kalp, arter ve venler) dahil, böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi pek çok doku ve hematopoetik ve immün hücreler tarafından sentezlenir. OPG, osteoklast diferansiyasyon faktörüne bağlanmak için NF-KB reseptör aktivatör (RANK) ile yarışır (11). Böylece osteoklast olgunlaşmasını in vivo ve in vitro olarak inhibe eden OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını da inhibe eder. Hipokalsemik ve antiresorptif etkilidir. Onun kemik dokudaki biyolojik etkileri, RANK/RANKL'ın etkisi ile terstir. OPG düzeyleri yaş ile azalmaktadır. Kemik yüzeyine uygulanan gerilme kuvvetinin OPG mRNA sentezini arttırması senil osteoporoz ve immobilizasyona bağlı kemik kaybında OPG'nin önemini göstermektedir (16).

Kemik turnover'ına ilişkin biyokimyasal göstergelerin sonuçlarının yorumunun iyi yapılabilmesi için en

uygun teste ve örnekleme biçimine karar verilmeli ve ölçüm tekniğinin duyarlılığı ve özgünlüğü hakkında bilgi sahibi olunmalıdır.

Sonuç olarak, kemik yapım ve yıkım belirteçleri yalnız kemiğe özgün olmadıklarından tek başlarına osteoporoz tanısında kullanılamasa da, düzeyleri tedavi sonrası erken dönemde değişim gösterdiğinden tedavinin izleminde oldukça değerlidirler.

KAYNAKLAR

1. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics 4th edition Elsevier Saunders Ed. USA 2006, pp-1935-1965, 2120.
2. Burger H.G., Hale G.E., Robertson D.M, Dennerstein L. Review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. Human Reproduction Update, 2007, 6, 559–565
3. Çiçek M, Akyürek C, Çelik C, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Güneş Kitabevi,2004,1163-1180.
4. Yıldırım A. Jinekolojik Endokrinoloji. Eskişehir, Anadolu Üniversitesi Yayınları; 1993;261-264.
5. Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC Clinical Chemistry Theory, Analysis, Correlation. 4th edition, Mosby, USA, 1996, Pp 857-858
6. Speroff L. Menopause and Postmenopausal Hormone Therapy. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 1996; p: 583-649.
7. Rosano GMC, Graziottin A, Fini M. Cardioprotective effect of ovarian hormones and the HERS in perspective. Maturitas. 2000, 34, 3-10.

8. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, Schaefer MM, Wilson PW, Castelli WP, Schaefer EJ. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993, 87, 1135-1141.
9. Kocabalkan F, Baykal Y, Bozoğlu E. Yaşlılarda kardiyovasküler risk faktörü olarak homosistein. *Turkish Journal of Geriatrics*, 2000, 3, 69-73
10. Brown J, Albert C, Nassar B, Adachi J, Cole D. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clinical Biochemistry* 2009, 42, 929-942.
11. Tekin Y, Bozdemir E, Barutçuoğlu B. osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2007, 3, 73-83
12. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz. *Türkiye Klinikleri*. 2006. 73-77
13. Demers L.M. Clinical usefulness of marker of bone degradation and formation. *Scand. J. Invest. Suppl.* 1997; 227: 12-20.
14. Sallafi F, Silveri F. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Clin Rheumatol* 2005, 24(3), 203-11.
15. Camacho P, Lopez N. Use of biochemical markers of bone turnover in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2008, 46, 1345–1357
16. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin, Rank ve Rank Ligandı. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007, 32, 178–184.

OSTEOPOROZ MEDİKAL TEDAVİSİ

Prof. Dr. Yeşim KİRAZLI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Osteoporoz tedavisinin temel amacı kırık insidansını azaltmak olduğu için osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanların kırıkları etkin ve güvenli olarak azalttığı gösterilmelidir. Etkinlik ve güvenilirlik için en yüksek derecedeki kanıtlar randomize, kontrollü çalışmalarla elde edildiği için, bu bölümde osteoporoz tedavisi konusundaki gündemdeki stratejilerden bahsedilirken, yeri geldiğinde primer son nokta olarak kırık azalmasını alan randomize, kontrollü çalışmalardan söz edilecektir.

Osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan ajanlar bisfosfonatlar (alendronat, rizedronat, ibandronat, zoledronik asid), raloksifen, kalsitonin, paratiroid hormon ve stronsiyum ranelattır. Tümünün kemik mineral yoğunluğunu değişik derecelerde arttırdığı ve vertebra kırık riskini azalttıkları gösterilmiştir. Bazı ajanların ayrıca nonvertebral kırık riskini, bazı durumlarda da kalça kırık riskini azalttıkları saptanmıştır.

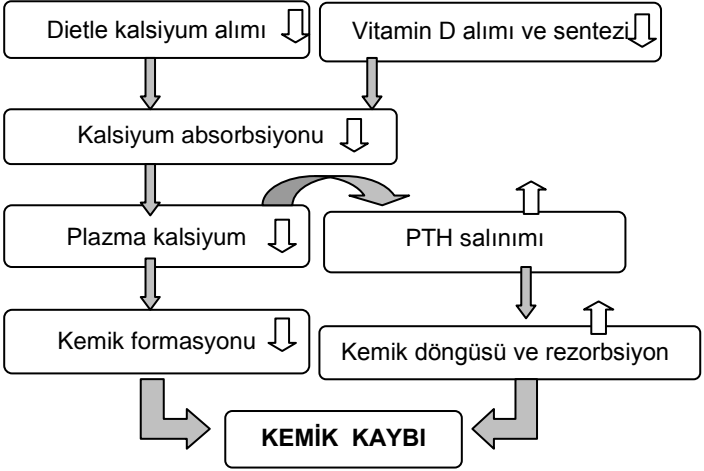
Antirezorbtif ajanlar kırık riskini başlangıçta kemik rezorbsiyonunu ve kemik porozitesini hızla azaltarak ve bunu takiben kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nu

arttırarak azaltırlar. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanların çoğunluğu antirezorbtif ajanlar olup, bunların içinde bisfosfonatlar, raloksifen ve kalsitonin yer almaktadır. *Anabolik ajanlar* ise KMY'yi progresif olarak arttırarak, kemik trabeküllerinin sayısını ve kemik büyüklüğünü arttırarak işlev görürler. Parathormon (PTH) osteoporoz tedavisi için onay almış olan tek anabolik ajandır. Stronsiyum ranelat için iki yönlü mekanizmadan söz edilmektedir; hem kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiği, hem de kemik formasyonunu uyardığı konusunda bazı kanıtların mevcut olduğu söylenebilir. Diyetle ve destek tedavi yoluyla alınan kalsiyum ve D vitamininin osteoporoz tedavisinde tek başına kullanılması yeterli olmamakla birlikte, sağlıklı kemik fizyolojisi açısından diğer ajanlarla birlikte kullanılmaları mutlaka gerekmektedir.

1. KALSİYUM

Menopozdan sonra kemik remodelasyonu hormon seviyesindeki değişikliklere ve nutrisyonel durumlara bağlı olarak iki kat artar; bu da kemik kırılabilirliğinde artışa neden olan önemli bir faktördür. Erişkinlerde zorunlu kalsiyum kayıpları yeterli kalsiyum alımı ve etkin intestinal absorpsiyonla engellenebilir. Eğer bunlar yapılamazsa, ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu sağlamak için kemik kalsiyum kaynağı olarak kullanılır. Kemik remodelasyonu üzerinde kalsiyumun etkisi yaşla birlikte plazma seviyesi artan paratiroid hormonun salgılanmasının inhibisyonu ile olur. Bu nedenle diyetle alımın yetersiz olduğu durumlarda kalsiyum desteği sağlanmalıdır (Şekil-1). Gece yatarken verilen kalsiyumun kemik rezorpsiyonunda gece olan artışı engelleyebileceği düşünülmüştür;

ancak böyle bir rejimin kemik mineral kütlesi üzerindeki etkisine yönelik veri mevcut değildir.



Şekil-1. Kalsiyum ve D vitamini alımındaki azalmaya yanıt olarak oluşan değişiklikler.

1.1. Kullanılan Formlar ve Önerilen Doz

Eski osteoporoz tedavi kılavuzlarında postmenopozal dönemde, yaşlılarda ve osteoporozu olanlarda günlük kalsiyum gereksiniminin günde 1500 mg. olması gerektiği ifade edilmekle birlikte yeni kılavuzlarda (örn. NOF 2008 kılavuzu) 1200 mg/gün alınması istenmektedir. Artık günde 1000 mg kalsiyum alımını öneren araştırmacılar da bulunmaktadır. Gereksinim mümkün olduğunca kalsiyumdan zengin gıdalarla

sağlanmalıdır. Gıdayla günlük yeterli miktarın alınmaması durumunda kalsiyum destek tedavisi sağlanmalıdır. Biyoyararlanımı en yüksek olan kalsiyum, kalsiyum karbonatdır. Kalsiyum preparatlarının biyoyararlanımı yemeklerden ve doz miktarından etkilenir. Kalsiyum karbonat için 600 mg.ı aşan dozlarda absorpsiyon azalır; bu nedenle preparat bölünmüş dozlarda ve yemekle birlikte alınmalıdır. Böylece gastrointestinal yan etkiler de azalır. Kalsiyum karbonatın boş mideye alınması böbrek taşı oluşumunu arttırabilir. Kalsiyum preparatları içindeki ağır metal seviyeleri değişkendir. Bazı preparatlarda kabul edilebilir seviye aşıldığı için dikkat edilmelidir.

1.2.Etkinlik

Osteoporoz tedavi ajanlarının kırıklar üzerindeki etkinliğini araştıran tüm çalışmalara kalsiyum ve D vitamininden yoksun olmayan hastalar alınmıştır. Bu çalışmalarda kullanılan kalsiyum dozları günde 500-1500 mg arasında değişmektedir. Böylece bu ajanlarla elde edilmiş kırık önleme konusundaki etkinlik kalsiyum ve D vitamini ile sağlanana ek olarak elde edilmiştir. Bu nedenle antiosteoporotik ajanların kalsiyum ve D vitamini ile birlikte kullanılması gerektiği söylenebilir. Antiosteoporotik ajanların sadece kalsiyum veya sadece D vitamini ile kombinasyonuna yönelik veri mevcut değildir. Buna ek olarak, çok sayıda çalışma kalsiyum desteğinin postmenopozal kemik kaybını engellemede hormon replasman tedavisi veya kalsitoninin etkinliğini arttırdığını göstermiştir. Postmenopozal kadınları ve yaşlıları içeren birçok çalışmada kalsiyum desteğinin kemik kayıp hızını azalttığı saptanmıştır. Bununla birlikte birçok

yüksek kalitedeki çalışmada tek başına kalsiyum verilmesinin postmenopozal kadınlarda kırıkları azaltmadığı gösterilmiştir. Ancak birçok çalışma kalsiyum tedavisine uyumun düşük olduğunu vurgulamıştır ve bir çalışmada verilen kalsiyum destek tedavisini düzenli alan kişilerde kırık riskinde azalma olduğu ifade edilmiştir.

1.3. Yan Etkiler

En sık rastlanan yan etkiler intestinal gaz oluşumu ve konstipasyondur. Bulantı, gastrik ağrı da oluşabilir. Bu yan etkilere en fazla kalsiyum karbonatla rastlanır; kalsiyum sitrat kullanımı ile bu yan etkilerin oluşumu en aza indirgenir. Kalsiyum, demir ve çinkonun intestinal absorpsiyonunu da etkileyebilir. Kalsiyum ve D vitamini preparatları ile kardiyak glikozidlerin etkisi artabileceği için kardiyovasküler hastalığı olanların kişilerin kalsiyum ve D vitamini ile tedavisi sırasında dikkat edilmelidir.

1.4. Kontrendikasyonlar

Kalsiyum preparatlarının alımı için kontrendikasyon tiazid diüretikleri ile kontrol edilemeyen hiperkalsiüri (üriner kalsiyum > 300 mg/gün)'yi içermektedir.

1.5. Tedavi Süresi :

Kalsiyum ve D vitamini preparatları birçok kişiye sınırsız süre ile güvenli olarak verilebilir.

2. VİTAMİN D

2.1. Kullanılan Formlar ve Önerilen Doz

Vitamin D2 (ergokalsiferol) yerine Vitamin D3 (kolekalsiferol) tercih edilmektedir. D vitamini alımı hem

kırıkların engellenmesinde, hem de düşmelerin önlenmesinde önem kazanmaktadır. Kişilerin başlangıç değerlerine bağlı olarak 50 yaş üzerinde ortalama 800 IU/gün D vitamini alınmasının önemi üzerinde durulmaktadır. Günlük gereksinim 1200 IU'ye kadar artabilir. Amaç kişinin serum 25 hidroksivitamin D seviyelerinin 25 ng/ml üzerinde tutulmasıdır. Bu amaca ulaşmayı sağlayacak kadar D vitamini dışarıdan destek olarak verilmelidir. Ayda bir kez 50,000 IU ve ayda bir kez 100,000-300,000 IU oral veya her 4-12 ayda bir enjeksiyon yoluyla 300,000 IU D vitamini kullanılan çalışmalarda hiperkalsemi kanıtına rastlanmamıştır. Günde >2000 IU kullanılan bazı olgularda hiperkalsemi gelişmiştir. Zaten D vitamini açısından maksimum tolere edilebilir doz 2000 IU/gün olarak belirlenmiştir.

2.2. Etkinlik

Konuyla ilgili çok sayıdaki literatür D vitamininin etkisinin kullanılan analog, doz ve kırık tipine göre değiştiğini göstermektedir. Birçok meta-analiz içinden bazıları standart D vitamini için kırık riskinde azalma gösterirken, bazılarında da gösterilememiştir. Sadece kalsiyum ve D vitamininin kullanıldığı subklinik D vitamini yetmezliği olan huzurevlerinde kalan yaşlıları içeren bir çalışmada günde 1200 mg elemental kalsiyum ve 800 IU D vitamini alanlarda 18 ay sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında nonvertebral kırıkların % 32, kalça kırıklarının ise % 43 azaldığı gösterilmiştir. 3 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analiz 800 IU D vitamini \pm 1200 mg kalsiyumun kalça kırığı riskini %26 azalttığını göstermiştir. Bir başka çalışmada ise geçirilmiş kırık öyküsü olan 70

yaş ve üstü ambulator kişilerde 800 IU D vitamininin kırık riskini azaltmadığı gösterilmiştir. Bu metaanalizlerden sonra yayınlanan bir çalışmada inmeye bağlı hemipleji geçirmiş postmenopozal kadınlarda 1000 IU/gün D vitamininin kalça kırık riskini azalttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada D vitamini düşmelerde %59 azalma sağladığı için, D vitamini düşmeleri engelleyerek kırıklar üzerinde etkili olmuştur şeklinde bir yorum getirilebilir. D vitamini analogları için (1.25-hidroksivitamin D ve 1-hidroksivitamin D) , plasebo ile karşılaştırıldıklarında 3 meta-analizde vertebra kırık riskinin azaldığından söz edilebilir. Nonvertebral ve kalça kırıkları için ise kanıtlar karışıktır. Tüm bu veriler D vitamini ile kırık riskinde evrensel bir azalmanın olmadığını ispatlar. Ancak veriler D vitamini analoglarının vertebra kırık riskini azalttığını, standart D vitamininin ise yüksek dozlarda bazı yüksek riskli popülasyonlarda kırıkları engelleyebileceğini düşündürmektedir.

Optimal kemik sağlığı için ve osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanların etkinliğini arttırmak amacıyla yeterli derecede kalsiyum ve D vitamini alınmalıdır. Yapılan istatistikler çoğu kişide kalsiyum ve D vitamini alımının önerilen seviyelerden düşük olduğunu göstermiştir. Kalsiyum ve D vitamini alımı ile ilgili eğitim çocukluk çağlarında başlamalı ve yaşam boyu devam etmelidir.

3. BİSFOSFONATLAR

Bisfosfonat (BP)'lar doğal olarak var olan pirofosfatların biyolojik analoglarıdır. Kemik yüzeyindeki hidroksiapatit kristallerine yüksek afiniteyle bağlanırlar. Aktive

olan osteoklastlar bisfosfonatların bağı olduğu kemiği kemiği rezorbe etmek istediklerinde, bu ilaçlar osteoklast fonksiyonunu inhibe ederler ve osteoklast hücre ölümüne (apoptoz) neden olurlar. Bisfosfonatlar metabolize olmadığı için, diğer ilaçların farmakokinetiği üzerinde etkileri yoktur. Tedaviye BP'lar eklendiği zaman diğer ilaçların (örn. Kumadin) doz modifikasyonu gerekmez. BP'lar sınıf olarak zayıf absorbe olurlar. Kötü absorpsiyon BP molekülünün ağır negatif şarjına bağlıdır; çünkü böylece lipofilik hücre membranlarından transportu zorlaşır. Hasta oral BP doz kurallarına çok iyi uysa bile, total dozun %1'den azı absorbe olur. Ancak absorbe olan miktarın da kemik döngüsü üzerinde güçlü etkisi vardır. Tüm BP'lerde temel P-C-P bağı vardır; BP'lerin kimyasal yapısı arasındaki farklılıklar yan zincir özellikleri nedeniyledir. Yan zincirdeki değişiklikler aminobisfosfonatlar arasındaki farklılıkları açıklar: hidroksiapatit kristaline afinite ve yapışması, kemiğe difüzyonları, BP tedavisi kesildiğinde fizyokimyasal bağlantı yerinden yer değiştirme, mevalonik asid yolu enzimini (farnesil pirofosfat sentetaz-FPPS) inhibe etme yeteneğindeki farklılıklar. Amino-bisfosfonat grubu içinde bile farklılıklar vardır: alendronat, ibandronat ve zoledronik asidin hidroksiapatit kristali için afinitesi daha fazladır; rizedronatın ise FPPS aktivitesi üzerindeki etkisi daha fazladır.

3.1.1. Alendronat

Klinik pratikteki rolü: Alendronat nitrojen kapsayan bir bisfosfonat olup, kemik kaybının engellenmesinde, postmenopozal osteoporoz tedavisinde ve glukokortikoid osteoporozu tedavisinde FDA onayı almıştır.

3.1.2. Kullanılan Formlar ve Önerilen Doz

10 mg günlük doz ve 70 mg haftalık dozu bulunmaktadır. Yurt dışında ayrıca 5 mg günlük ve 35 mg haftalık dozu bulunmaktadır. Yeni menopoza girmiş kadınlarda kemik kaybının engellenmesinde ve östrojen eksikliği olmayan kadın ve erkeklerde glukokortikoid osteoporozu tedavisinde onay almış olan doz 5 mg günlük veya 35 mg haftalık dozdur. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde ve östrojen eksikliği olan kadınlardaki glukokortikoid osteoporozu tedavisinde onay almış olan doz 10 mg günlük veya 70 mg haftalık dozdur. Haftalık dozun günlük doza eşdeğer BMD ve biyokimyasal belirleyicilerde değişiklik yaptığı gösterilmiştir ancak haftalık dozu günlük dozla karşılaştıran kırık verisi bulunmamaktadır.

Alendronat boş mideye, ilk yiyecek, içecek veya oral ilaçlardan en az yarım saat önce suyla alınmalıdır. Herhangi bir yiyecek, su dışı içecek, bazı oral ilaçlarla birlikte alınması veya yemekten sonraki 2 saat içinde alınması alendronatın absorpsiyonunu belirgin derecede etkiler. Özefagus irritasyonunu engellemek için mutlaka 1 bardak suyla alınmalı ve hasta kahvaltı edinceye kadar oturur pozisyonda veya ayakta dik olarak durmalıdır.

3.1.2. Etkinlik

Prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda kemik kaybını engellediği ve vertebra ve kalçada KMY'yi %5-10 arttırdığı gösterilmiştir. Önkolda da kemik kaybını engellediği gösterilmiştir. Vertebra ve kalça ile önkol gibi nonvertebral bölgelerde kırık riskini % 40-50 azaltmaktadır. Yaşlı kişiler-

de ilacın bırakılmasını takiben vertebra ve kalça KMY'si üzerindeki etki en az 2 sene süreyle korunur.

FIT 1 çalışmasında postmenopozal osteoporozlu, vertebra kırığı olan kadınlarda 3 yılda kemik rezorbsiyon belirleyicilerinde %59 azalma, lomber vertebra KMY'de %6.2, femur boyun KMY'de %4.1 artış gösterilmiştir. Daha da önemlisi yeni vertebra kırığı rölatif riski %47, kalça kırığı riski ise %51 azalmıştır. FIT 1 çalışmasının açık bir uzatma çalışmasında 7-10 yıl boyunca alendronat alan hastalarda ilk 18 aydan sonra vertebra KMY %0.7/yıl olacak şekilde artmıştır; bu da 10 yılda ortalama %13 artışa denk gelmiştir. İlk 18 aylık artıştan sonra kalça KMY bu süre içinde stabil kalmıştır. 70 mg haftalık dozun kalça ve vertebra KMY'yi arttırma açısından günlük 10 mg.lık dozla benzer sonuç verdiği gösterilmiştir; haftalık dozla kırık verisi bulunmamaktadır.

3.1.3. Yan Etkiler

Alendronatın yan etkileri genellikle hafiftir ve primer olarak üst gastrointestinal sistemi etkiler. Büyük çaplı klinik çalışmalarda alendronat ve plasebo arasında tolerabilite açısından belirgin farklılık gözlenmemiştir. Ancak klinik pratikte midede yanma, substernal rahatsızlık hissi ve yutmayla ağrı gibi üst gastrointestinal semptomlar gözlenebilir. Özefagus erozyonu, ülser veya kanama gibi çok nadir olgular bildirilmiştir. Ciddi problemler 10.000 alendronat kullanıcısının birinde bildirilmektedir ve bunlar bazen hasta seçimi ve dozla ilgili yapılmış olan hatalarla ilişkilendirilmektedir. Üst gastrointestinal yan etkilerin nedeni çok açık değildir. Ciddi olmayan yan etkilerin gözlenmesi durumunda ilaç kullanımına semptomlar geçinceye

kadar ara verilir; daha sonra bir deneme daha yapılabilir.

3.1.4. Kontrendikasyonlar

Alendronat hipersensitivitesi, hipokalsemi, doz rejimini uygulayamama (en az yarım saat dik duramama), tabletin geçişini geciktirecek özefagus anomalileri varlığı (örn. akalazya, striktür gibi) sayılabilir. Alendronat kullanımı aktif üst gastrointestinal hastalığı olanlarda rölatif olarak kontrendikedir. Herhangi bir bisfosfonat tedavisine başlamadan önce hipokalsemi ve diğer mineral metabolizma bozuklukları düzeltilmelidir. Hafif-orta dereceli renal yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi 35-60 mL/dakika) doz ayarlaması gerekmemektedir. Daha ciddi renal yetmezliği olanlar da dikkatli kullanılmalıdır.

3.2. RİZEDRONAT

Klinik pratikteki rolü: Rizedronat nitrojen kapsayan bir bisfosfonat olup, kemik kaybının engellenmesinde, postmenopozal osteoporoz tedavisinde ve glukokortikoid osteoporozu önlem tedavisinde FDA onayı almıştır.

3.2.1. Kullanılan Formlar ve Önerilen Doz

5 mg ve 35 mg'lık tabletleri bulunmaktadır. Osteoporozun hem önlenmesi, hem de tedavisinde önerilen doz günde 5 mg veya haftada bir kez 35 mg olarak kullanılmasıdır. Rizedronat aç olarak (günün ilk yiyecek, içecek veya oral kullanılan bir ilaçtan en az yarım saat önce) mutlaka 1 bardak suyla alınmalı ve hasta kahvaltı edinceye kadar oturur pozisyonda veya ayakta dik olarak durmalıdır.

3.2.2. Etkinlik

Kontrollü klinik çalışmalar rizedronatın vertebra ve kalçada KMY'yi arttırdığını, önkolda kemik kaybını engellediğini ve vertebra, kalça ve diğer nonvertebral bölgelerde kırık riskini %30-50 azalttığını göstermiştir.

ABD, Avrupa ve Avustralya'yı kapsayan iki büyük çalışmada vertebra kırığı olan 60'lı yaşların sonlarındaki postmenopozal kadınlarda rizedronatın yeni vertebra kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Amerikan çalışmasında günde 5 mg rizedronatın yeni vertebra kırık insidansını 1 yıldan sonra %65, 3 yılda ise %41 oranında azalttığı saptanmıştır. Nonvertebral kırıklar ise %39 oranında azalmıştır. Vertebra, kalça ve radius BMD'si artmış ve kemik döngüsü belirleyicileri istatistiksel olarak azalmıştır. Çok uluslu çalışmaya ise en az iki vertebra kırığı olan 1226 kadın alınmış olup, 3 yıl tedaviden sonra vertebra kırık insidansında %49 azalma saptanmıştır; ancak nonvertebral kırık oranında istatistiksel anlamlı azalma gösterilememiştir. Tüm faz III çalışmalardaki rizedronat alan, T skor < -2.5 SD olan ve vertebra kırığı olmayan kadınlar havuz analizine sokulduklarında, ilk vertebra kırığı insidansının plaseboda %9.4, rizedronat grubunda ise %2.6 olduğu gözlenmiştir (Risk azalması %75). Çok uluslu çalışma aslında üç yıllık bir çalışma olmakla birlikte çalışma 5 yıla uzatılmıştır; bir grup hasta 5 yıl plaseboda kalırken, diğer grup rizedronat tedavisine devam etmiştir. Bu çalışma şimdiye kadar ki en uzun süreli plasebo kontrollü bisfosfonat kırık verisini sağlamak-tadır.

HIP (Hip Intervention Program) programında 9331 yaşlı kadın inklüzyon kriterlerine göre iki gruba

bölünmüştür. Düşük BMD değerlerine göre osteoporoz tanısı almış 70-79 yaş arasındaki kadınları içeren 1. Grupta kalça kırık insidansı rizedronat alan kişilerde plasebo ile karşılaştırıldığında %40 azalmıştır. Daha önceden vertebra kırığı olanlarda ise kalça kırık riskindeki azalma %60 dolayındadır. 2. Grupta ise artmış düşme riskiyle ilişkili olarak kalça kırığı için klinik risk faktörleri olup olmamasının temel alındığı (BMD verisinin gerekmediği) 80 yaş üstü kadınlar mevcuttu. Grup 1'in tersine bu grupta rizedronat kalça kırık insidansını azaltmamıştır. Her iki grubun genel analizi rizedronatla 3 yıl içinde kalça kırıklarında %30 azalma göstermiştir. Ancak ikinci grupta açık bir etkinliğin görülmemesi, bisfosfonatların verilmesinde BMD ölçümü ile osteoporoz tanısı almış kadınların hedeflenmesi gereğini vurgulamaktadır. Hem vertebral, hem de nonvertebral kırık etkinliği tedavinin ilk 6 ayında saptanabilmiştir.

3.2.3. Yan Etkiler

Klinik çalışmalarda rizedronatla saptanan yan etkiler plasebo grubunda saptanandan farklı değildir. Satış sonrası elde edilen deneyimler de memnuniyet verici bir tolerabilitenin söz konusu olduğunu göstermiştir. Oral bisfosfonatlarla ilgili güvenlik konusu en çok üst gastrointestinal sistem (ÜGS) mukozası ile ilgilidir. Aminobisfosfonatların özefajit oluşturabileceği ve bu problemin tedavinin herhangi bir aşamasında (sadece başlangıçta değil) görülebileceği unutulmamalıdır. Ancak hastalar ilaçlarını uygun kurallara göre alırlarsa ÜGS sorunlarının görülmesi düşük bir olasılıktır. Eğer hastada ağrı, göğüste yanma, reflü gibi ÜGS yan etkiler oluşursa, ilaca ara verilir ve semptomların

geçmesi beklenir. Hastaya daha sonra tekrar aynı bisfosfonat denenebileceği gibi başka bir bisfosfonat da verilebilir. Bisfosfonatlar arasında ÜGS tolerabilitesi açısından farklılıklar olabileceği gibi, popülasyonda genel olarak ÜGS sorunlarının yüksek oranda olduğu unutulmamalıdır.

3.2.4. Kontrendikasyonlar

Alendronatla olduğu gibidir.

3.3. İBANDRONAT

3.3.1. Kullanılan Formlar ve Önerilen Doz

Osteoporoz hem önlenmesi, hem de tedavisinde önerilen doz günde 2.5 mg tablet veya ayda bir kez (her ayın aynı tarihinde) 150 mg tablet alınmasıdır. Eğer ayda bir kez alınan doz unutulursa ve bir sonraki ilacın alınma süresine 7 günden fazla varsa, hasta ilacı alması gerektiğini hatırladığı gün bunu izleyen sabah ilacını alır. İlacını daha sonra orijinal planda belirlenmiş günde ayda 1 kez olarak almaya devam eder. Hasta aynı hafta içinde 2 adet 150 mg tablet almamalıdır. Eğer ayda bir kez alınan doz unutulursa ve bir sonraki ilacın alınma süresine 1-7 gün varsa, daha önceden planlanmış olan güne kadar bekler ve o zaman ilacını alır.

Her 3 ayda bir 3 mg IV ibandronat uygulaması da osteoporoz tedavisi için onay almıştır.

3.3.2. Etkinlik

Günlük ve intermittant oral ibandronatın kırıklar üzerindeki etkinliği BONE (The iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and

Europe) çalışmasında araştırılmıştır. Hastalar randomize edildikten sonra ya 2.5 mg/gün ibandronat, ya her üç ayın ilk 24 gününde gün aşırı 20 mg intermitant ibandronat, ya da plasebo tedavi almışlardır. Günlük ve intermitant uygulama ile yeni morfometrik vertebra kırıkları sırasıyla % 52 ve %50 oranında azalmıştır. Nonvertebral kırık insidansı ise gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Ancak yüksek riskli hastaları içeren bir subgrup (femur boyun T skor <-3.0 SD) post-hoc analizinde günlük ibandronat uygulamasında nonvertebral kırık insidansında %69 azalma olduğu saptanmıştır.

MOBILE (Monthly Oral iBandronate In Ladies) çalışmasında ibandronat 2.5 mg/gün, veya ayda bir kez 50+50 mg (üst üste iki gün 50 mg verme), veya 100 mg veya 150 mg olacak şekilde verilmiştir. Her 4 rejimde de lomber vertebra BMD'si 1 yıl sonunda benzer şekilde artmıştır (%3.9, %4.3,%4.1, %4.9). BMD artışlarının ve kemik biyokimyasal belirleyicilerindeki azalmanın günlük ve intermittant kullanımda benzer olması ve günlük doz uygulamalarında istatistiksel anlamlı kırık etkinliğinin görülmesi nedeniyle aylık ibandronat doz uygulaması postmenopozal osteoporoz önlenmesi ve tedavisinde onay almıştır.

DIVA (Dosing Intra Venous Administration) çalışmasında ise iki intravenöz uygulama rejimi (her iki ayda bir 2 mg ve her 3 ayda bir 3 mg) kırıkları önleme konusunda etkinliği saptanmış olan günlük 2.5 mg oral ibandronatla karşılaştırılmıştır. 1 yıl sonra her iki enjeksiyon grubunda BMD artışları benzer olmakla birlikte (sırasıyla %5.1 ve % 4.8), bu değerler oral uygulama ile elde edilenden (%3.8) daha fazlaydı. Kalça BMD'sindeki

artışlar da intravenöz uygulama grubunda daha fazlaydı. Böylece her 3 ayda bir 3 mg IV ibandronat uygulaması da osteoporoz tedavisi için onay almıştır.

Bazı veri-tabanlarını inceleyerek, zaten osteoporoz tedavi ajanlarını kullanmakta olan hastaları;

-Ibandronat=7345 kişi,

-Alendronat=35,865 kişi,

-Rizedronat=20,972 kişi,

retrospektif değerlendiren VIBE (Evaluation of Ibandronate Efficacy) çalışmasında, gerçek-yaşam klinik ortamında aylık ibandronat veya haftalık bisfosfonat tedavisi almakta olanlarda kalça kırık veya nonvertebral kırık riskinin benzer olduğu gösterilmiştir.

Daha az sıklıkta doz uygulamaları ve intravenöz rejimler bisfosfonatlarla düşük olan tedavi uyumunu arttırabilir.

3.3.3. Yan etkiler ve kontrendikasyonlar

Alendronat ve rizedronatla olduğu gibidir.

3.4. ZOLEDRONİK ASİD

Zoledronik asid postmenopozal osteoporozlu kişilerde vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarının engellenmesinde etkinliğinin gösterilmiş olması nedeniyle postmenopozal osteoporoz tedavisinde onay almıştır. Ayrıca osteoporotik kalça kırığı sonrasında yeni gelişecek kırıkların engellenmesinde FDA onayı almış olan tek ajandır.

3.4.1. Kullanılan formlar ve önerilen doz

Zoledronik asid yılda 1 kez, 5 mg (100 ml solüsyon içinde) dozda intravenöz olarak ofis ortamında 15 dakika içinde uygulanır.

3.4.2. Etkinlik

Zoledronik asidin postmenopozal osteoporozda etkinliğini saptamak amacıyla yapılan HORIZON-PFT çalışmasında 3881 hastaya zoledronik asid uygulaması (başlangıçta, 12 ve 24 ay sonra) yapılmıştır, hastalar 3 yıl boyunca izlenmişlerdir ve plasebo grubu ile karşılaştırılmışlardır. Zoledronik asid grubunda morfometrik vertebra kırığı riski 3 yıl içinde %70; kalça kırığı riski %41 azalmıştır.

HORIZON Yinelene Kırık Çalışmasına ise son 3 ay içinde osteoporotik kalça kırığı nedeniyle cerrahi işlem yapılmış, yaş ortalaması 74.5 olan kişiler alınmış ve primer hedef olarak yeni klinik kırık geçirme oranları göz önünde tutulmuştur. Zoledronik asid uygulanan grupta yeni klinik kırık geçirme riski plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama 19 ay içinde %35 azalmıştır. Zoledronik asid uygulaması mortalite oranını da %28 azaltmıştır. Kalça kırığı geçirmiş olan bu kişilerde en fazla görülen ölüm nedenleri aritmi, diğer kardiyak, inme, pnömoni ve neoplazidir. Zoledronik asid aritmi ve pnömoniye bağlı ölüm oranlarını azaltmıştır. Zoledronik asidin ölüm görülme oranı üzerindeki yararlı etkisi sadece sekonder kırıkların engellenmesiyle açıklanamaz. Zoledronik asidin akut hastalıktan iyileşme yeteneği ve fizyolojik rezerv üzerinde etkisi olabilir diye bir sonuca varılmıştır.

Yılda tek doz olarak 15 dakika IV infüzyon ile verilmesi, hasta uyumunu arttıracığı ve etkinliği pekiş-tireceği için önemli bir avantaj sayılabilir.

3.4.3. Yan Etkiler

İnfüzyondan sonraki 1-3 gün içinde ateş, miyalji, grip benzeri, artralji, başağrısı gibi faz reaksiyonu görülür.

Bu yan etkiler 1-3 gün içinde kaybolur. En fazla ilk enjeksiyondan sonra görülüp, takip eden enjeksiyonlardan sonra görülme oranı daha da azalır. İnfüzyondan sonraki 4 saat içinde parasetamol veya ibuprofen uygulaması semptomları gidermede çok başarılıdır; semptomlar %50 oranında azalır. Zoledronik asid 5 mg ile 3 yıllık tedavide artmış çene osteonekrozu riski saptanmamıştır. Postmenopozal osteoporoz çalışmasında atrial fibrilasyon plasebo grubundan daha yüksek oranda gözlenmiştir. Atrial fibrilasyonun olguların çoğunda infüzyondan 30 gün sonra görülmüş olması ve diğer zoledronik asidle yapılmış osteoporoz çalışmalarında ve onkoloji grubunda böyle bir yan etkinin görülmemesi atrial fibrilasyonun ilaç etkisi gibi yorumlanmaması gereği gibi bir sonuç ortaya çıkarmıştır.

3.4.4. Kontrendikasyonlar

Hipokalsemi gelişimine dikkat edilmelidir. Diğer tüm bisfosfanatlarda olduğu gibi hipokalsemik hastalarda kullanılmamalıdır. Diğer bisfosfanatlar gibi ağır böbrek yetersizliğinde kullanılmamalıdır. Bunun dışında doz ayarlaması gerekmez.

8. Çene Osteonekrozu

Çene osteonekrozu diş çekimi, dental implant uygulaması sonrasında, çok nadiren de kendiliğinden oluşan mandibula veya maksillada yer alan ve haftalarca (> 8 hafta) devam eden açık bir yaradır. Bu durumun evrensel olarak kabul edilen bir açıklaması yoktur. Bu hastaların çoğunluğu bisfosfonat tedavisi alan onkoloji hastaları (olguların %94'ü)'dir. Osteoporoz dozunda BP alan osteoprotik popülasyonda çene osteonek-

rozu gelişimi riski düşük olup, 100.000 hasta-yılında 0.7'dir. Amerikan Diş Derneği ve ASBMR konuyla ilgili kılavuzlar yayınlamıştır. Bu önerilerin çoğunluğu risk/yarar oranı hesaplamasına, uygun dental hijyenin sağlanmasına dayanmaktadır; bilim ve kanıtlardan ziyade görüşlere yer verilmektedir. Çene osteonekrozu patofizyolojisi çok iyi bilinmediği için dental cerrahi gerekenlerde BP verip, vermeme kararı olgu zemininde değerlendirilir. Kırık riski yüksek olan kişilerde BP tedavisi konusundaki kararlar değiştirilmez, kırık riski çene osteonekrozu gelişme riskinden çok daha yüksektir. Düşük riskli hastalarda ise henüz tedavi almamış hastalarda diş tedavisi tamamlanincaya kadar osteoporoz tedavisine başlanmaz; tedavi almakta olan hastalarda ise diş cerrahisi yapılmadan 3 ay önce geçici olarak BP'lar bırakılması ve oral doku iyileştikten sonra tekrar başlanması öneriler arasında sayılabilir. Ancak bu yaklaşımların nasıl bir etkisi olacağı tam bilinmemektedir. Çene osteonekrozu patofizyolojisine yönelik ve BP kullanımı ilişkisi ile ilgili kanıtlar biriktikçe konu daha da açıklığa kavuşacaktır. Ancak osteoporoz popülasyonunda çene osteonekrozu gelişim riskinin çok düşük olduğu unutulmamalıdır.

3.5. Bisfosfonatların Uzun Dönemdeki Etkinliği ve Tedavi Süresi

BP tedavisiyle kemik döngüsü haftalar içinde premenopozal seviyeye düşer ve sürekli 10 yıllık uygulamayla daha fazla bir baskılanma gözlenmez. 10 yıllık alendronat tedavisi sonrasında yapılan transiliak kemik biyopsileri halen belirgin kemik döngüsünün olduğunu göstermiştir. 10 yıllık tedavi sonrası kemikte kalan miktar küçük bir kısmı oluşturmaktadır. BP'ların

etki mekanizmaları göz önünde alındığında ve uzun süreli olarak çok sayıda hasta tedavisine yönelik deneyimler düşünüldüğünde BP'ların kemikler üzerinde zararlı etkilerinin saptanmadığı söylenebilir.

Antirezorbtif ilaçlarla yapılmış uzun süreli çalışmalar artık mevcuttur; en uzun çalışma 10 yıl süreli alendronat çalışmasıdır. Rizedronatla 7 yıllık, raloksi-fenle 8 yıllık çalışmalar mevcuttur. Hem genel güvenlilik, hem de kemik dokusunun toleransı açısından sonuçlar memnuniyet vericidir. Ancak bu ilaçların çoğunluğunun kırıklara karşı etkinliği 3-5 yıllık plasebo-kontrollü çift kör çalışmalarla araştırılmıştır. Diğer bir deyişle, 4-5 yıldan sonra ilaçların kırıkları engellediğine dair kanıt yoktur. Bu nedenle antirezorbtif ajanlarla tedavi şu anda 4-5 yıl süreyle önerilebilir. Daha uzun süreli tedavilerde tedavinin bırakılmasıyla kemik biyokimyasal belirleyicilerinde yükselme ile beraber BMD düşüşü kırık riskinde de olası bir yükselmeyi düşündürmektedir. Bu olasılığın araştırılması gerekmektedir. 4-5 yıldan uzun süreli tedaviyi düşünme durumunda göz önünde tutulacak faktörler şunlardır: başlangıçtaki kırık riski, tedavinin kırık riski üzerindeki etkisi ve uzun süreli tedavi ile iskelet dışı yararlı etkilerin beklenip beklenmediği.

Özellikle genç hastalarda alendronat gibi bifosfonatların 4-5 yıl içinde bırakılması ve sonra seri BMD ölçümleri ile BMD'nin düşüp düşmediğinin kontrolü ve biyokimyasal belirleyicilerin izlenmesi uygun bir yaklaşımdır.

3.5.1. Bisfosfonatlarla Tedavinin Kesilmesi

Tedavi kesildiği zaman görülen kemik döngüsündeki artışın büyüklüğü ve belirgin bir kemik kaybının olup

olmaması hastanın yaşına, total kümülatif doza ve kullanılan bisfosfonata bağlıdır. Alendronatla tedavi edilen erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda 1-3 yıl tedaviden sonra kemik rezorbsiyon belirleyicileri 6 ay içinde yükselir; kemik kaybı 1-2 yıl içinde gözlenmeye başlar. 5 yıl süreyle tedavi edilen yaşlı osteoporotik kadınlarda ise, tedavinin bırakılmasını takiben ilk 2 yılda KMY'de belirgin düşme ve biyokimyasal belirleyicilerde yükselme olmamıştır. Rizedronat tedavisi kesildikten sonra ise KMY paterni ve kemik döngüsündeki değişikliklerin alendronat tedavisi kesildikten sonra gözlenenden farklı olacağı düşünülmektedir. Rizedronat kesildikten sonra kemik döngüsü üzerindeki etkinin kaybı daha hızlıdır; 5-7 yıllık tedaviden sonra bile 12 ay içinde kemik döngüsünde belirgin artış ve kemik kaybı başlar.

Tablo-1. Osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan bisfosfonatların vertebral ve nonvertebral kırıklar üzerindeki etkinliği.

Referans (Hasta sayısı)	Süre	İnküzyon kriteri	Plaseboya karşı	Kırık riskinde Azalma
			Vertebral kırık	Nonvertebral kırık
ALENDRONAT				
Liberman ve ark (N:994)	3 yıl	Osteoporoz	3 yıl sonra %48 azalma	3 Yıl sonra %21 azalma
Black ve ark (N: 2027)	3 yıl	Düşük femur boyun BMD ve ≥ 1 klinik vertebral kırık	3 yıl sonra %47 azalma	3 yıl sonra %20 azalma
Cummings ve ark (N: 4432)	4 yıl	Düşük femur boyun BMD	4 yıl sonra %40 azalma	4 yıl sonra %12 azalma

RİZEDRONAT				
Harris ve ark (N:2458)	2 yıl	≥ 2 vertebra kırığı veya 1 vertebral kırık ve lomber T skor ≤ -2	1 yıl sonra %65 azalma 3 yıl sonra %41 azalma	1 yıl sonra bildirim yapılmamış 3 yıl sonra %39 azalma
Reginster ve ark (N: 1226)	3 yıl	≥ 2 vertebral kırık	1 yıl sonra %61 azalma 3 yıl sonra %49 azalma	1 yıl sonra bildirim yapılmamış 3 yıl sonra %33 azalma
İBANDRONAT				
Chestnut ve ark (N:2946)	3 yıl	Lomber T skor ≤ -2 ve 1-4 vertebra kırığı	Günlük kullanımda %49 azalma İntermittant kullanımda %48 azalma	Bildirim yapılmamış
ZOLEDRONİK ASİD				
Black ve ark (N: 7800)	3 yıl	Femur boynu T skor $\leq -2.5 \pm$ vertebra kırığı veya T skor ≤ -1.5 + vertebra kırığı	3 yılda % 70 azalma	3 yılda %25 azalma

4. RALOKSİFEN

Raloksifen bir selektif östrojen-reseptör modülatörü (SERM)dür. SERM'ler östradiole benzer bir afinityle östrojen reseptörlerine bağlanan non-hormonal ajanlar olup, bazı dokularda östrojen agonist, diğerlerinde ise östrojen antagonist etkileri vardır. Östrojen reseptörünün selektif olarak hedeflenmesi, diğer bir deyişle östrojenin bazı dokulardaki yan etki profilini göstermeden (meme dokusu transformasyonu ve endometrial hiperplazi) östrojen aktivitesini taklit etmesinin şüphesiz ki bazı yararları vardır. Osteoporozda SERM konsepti meme dokusunda östrojen antagonist etkisi olan tamoksifenin kemikte kısmen agonist bir etkisi olmasının ve postme-nopozal kadınlarda kullanımının kemik kayıp hızını azaltmasının gözlenmesinden sonra gelişmiştir. Raloksifen postmenopozal osteoporoz tedavisi ve önlenmesinde FDA onayı almış olan tek SERM'dir. Diğer bazı SERM'ler ise ya klinik gelişim aşamasında, ya da onay aşamasındadır.

4.1. Kullanılan Form ve Önerilen Doz

Raloksifen 60 mg'lık tablet formunda olup, oral olarak kullanılmaktadır. Hem kemik kaybının engellenmesinde, hem de tedavisinde önerilen doz günde 60 mg, tek tablet şeklindedir. Raloksifenin etkinliği yemekle beraber ve kalsiyum ve D vitamini tabletleriyle birlikte alınması durumunda bile değişmez. Bu nedenle istenildiği şekilde (aç/tok karnına) ve günün her saatinde alınabilir.

4.2. Etkinlik

4.2.1. Kemik üzerine etkiler

Büyük, randomize kontrollü bir çalışma olan MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışma-

sında postmenopozal osteoporozlu kadınlarda (lomber bölge veya femur boynu T skoru ≤ -2.5 SD) raloksifenin kırıklar üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Raloksifen yeni vertebra kırık insidansını daha önceden vertebra kırığı olanlarda %30, olmayanlarda ise %50 oranında azaltmıştır. Ayrıca raloksifen her iki grupta ≥ 2 yeni vertebra kırık insidansını belirgin olarak azaltmıştır. Kemik döngüsü belirleyicilerini premenopozal seviyeye düşürmüştür; plasebo ile karşılaştırıldığında lomber bölge BMD'si %2.7 ve femur boyun BMD'si %2.4 oranında artmıştır. Hem kemik döngüsündeki azalma (idrar C-telopeptid tip I kollajen – CTx %34.2 azalırken, alendronatla idrar NTx %60 dolayında azalmıştır), hem de BMD'deki artış (alendronatla lomber bölge BMD artışı %5.1) bisfosfonatlarla gözlenenden daha düşük orandadır. Raloksifen nonvertebral kırık görülme oranını azaltmamıştır; ancak bu çalışma bu ajanın nonvertebral kırıklar üzerindeki etkisini tam olarak değerlendirebilecek istatistiksel güce sahip değildir. (AAE guideline ve Epstein çalışması) Kalça kırığında %20'lik bir azalmayı saptamak için sadece %12 güce sahiptir. 3 yıllık MORE çalışmasına bir yıllık bir uzatma eklendiğinde raloksifenin vertebra kırık insidansı üzerine olan etkisinin 4 yıl süreyle devam ettiği gözlenmiştir. Bir post-hoc analiz şiddetli vertebra kırığı olan kadınlarda (yeni bir kırık için yüksek risk altındaki grup) raloksifenin non-vertebral kırıkların engellenmesi üzerindeki etkinliğini göstermiştir. MORE çalışmasına katılmış olan 4011 kadın 4 yıllık CORE meme kanseri çalışmasına devam etmiştir. Böylece 7 yıl tamamlanmıştır; raloksifenle elde edilmiş olan BMD artışlarının 7 yıl içinde de korunduğu saptanmıştır.

4.2.2. Kemik Dışı Etkiler

Raloksifen total kolesterol ve düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerini sırasıyla %7 ve %11 düzeyinde azaltır; trigliserid ve yüksek-dansiteli lipoprotein kolesterol konsantrasyonu üzerinde etkisi gözlenmemiştir. MORE çalışmasında 4 yıllık raloksifen tedavisinin total popülasyonda kardiyovasküler olay genel riskini belirgin etkilemediği ancak zaten bir olay geçirmiş olanlarda ve risk altında olanlarda kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada HRT'nin tersine raloksifenin kardiyovasküler olay riskinde erken dönemde bir artış oluşturmadığı saptanmıştır. Raloksifenin kardiyovasküler potansiyel risk ve yararlarını saptamak amacıyla planlanan RUTH (Raloxifene Use for the Heart) çalışmasına kardiyovasküler açıdan yüksek riskli postmenopozal kadınlar alınmıştır; sonuçlar raloksifenin kardiyovasküler ölümler, koroner kalp hastalığı ve inme üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir.

Raloksifen MORE çalışmasında meme kanseri açısından düşük riskli osteoporozlu postmenopozal kadınlarda 4 yıl içinde östrojen-reseptör-pozitif invaziv meme kanseri insidansını %84 oranında, invaziv meme kanseri oranını ise %72 oranında azaltmıştır. MORE çalışmasına katılan kadınlarda ek 4 yıllık raloksifen tedavisinin invaziv meme kanseri insidansı üzerindeki etkisini saptamak amacıyla planlanmış olan CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) çalışmasında raloksifen kullananlarda toplam 8 yılın son 4 yılında invaziv meme kanseri ve östrojen reseptör pozitif invaziv meme kanseri insidansı sırasıyla %59 ve %66 oranında azalmıştır. Toplam 8

yıl göz önüne alındığında ise bu oranlar sırasıyla %66 ve %76 azalma şeklindedir. Diğer bir deyişle, raloksifenin invaziv meme kanseri insidansı üzerindeki etkisi 8 yıl boyunca devam etmiştir. Bu sonuçlar meme kanseri açısından yüksek riskli bir grupta raloksifenin etkinliğinin prospektif bir şekilde değerlendirilmesinin yararlı olacağını düşündürmüştür. Yüksek riskli kişilerde raloksifenle tamoksifenin karşılaştırıldığı STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) çalışması raloksifenin tamoksifen üzerindeki etkinliğini göstermiştir; invaziv meme kanserinin engellenmesinde her iki ajan eşit etkinliğe sahip olmakla beraber raloksifen grubunda yan etkiler daha düşük oranda gözlenmiştir. Tromboembolik olaylar ve katarakt raloksifen grubunda daha düşük oranda gözlenmiştir. Raloksifen bu çalışmalar sonucunda osteoporozlu postmenopozal kadınlarda ve invaziv meme kanseri açısından riskli postmenopozal kadınlarda invaziv meme kanseri riskinin azaltılması için Amerika Birleşik Devletlerinde onay almıştır. Meme kanseri olanlarda ve premenopozal dönemdeki kişilerde raloksifen kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

4.3. Yan Etkiler

Raloksifen genel olarak güvenilir ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Raloksifen alan kişilerde plasebo ile karşılaştırıldığında sıcak basma (tedavinin ilk 6 ayında daha sık) ve bacak kramplarında artış gösterilmekle beraber bu semptomlar genellikle hafif-orta derecelidir ve tedavinin bırakılmasını gerektirmez. Bacak krampları ve venöz tromboemboli riski arasında bir bağlantı saptanamamıştır. Diğer yan etkiler içinde periferik ödem, terleme ve endometrial hastalık olmaksızın

endometrial sıvı birikimi sayılabilir. Östrojen ve tamoksifen farklı olarak raloksifen vajinal kanama, endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riskini arttırmaz.

Venöz tromboemboli raloksifen tedavisi ile ilişkili ciddi bir yan etkidir; ancak nadiren gözlenir. 1000 hasta yılı için plasebo ve raloksifen grupları için sırasıyla 1.44 ve 3.32 şeklindedir. Raloksifen plasebo ile karşılaştırıldığında venöz tromboembolik hastalık riskini ortalama 3 kat (RR: 3.1) artırır. Rölatif riskin büyüklüğü HRT ve tamoksifenle gözlenene benzer şeklindedir.

4.4. Kontrendikasyonlar

Hamilelerde ve venöz tromboembolik hastalık geçirmiş olanlarda raloksifen kullanımı kontrendikedir. Venöz tromboemboli riski açısından uzun süreli immobilizasyondan bir hafta önce ilacın bırakılması gerekmektedir.

Kolestiramin ve raloksifenin birlikte verilmesi raloksifenin enterohepatik siklusunu ve absorpsiyonunu azaltır. Warfarin veya kumadinle birlikte verilmesi protrombin zamanını %10 azaltır; bu nedenle raloksifen tedavisine başlarken veya keserken protrombin zamanı yakından izlenmelidir. Raloksifen >%95 oranında plazma proteinlerine bağlandığı için proteinlere yüksek oranda bağlanan bazı ajanlarla (örn.diazepam, diazoksid, lidokain) birlikte kullanılacağı zaman dikkat edilmelidir.

5. KALSİTONİN

Kalsitonin doğal olarak bulunan bir peptid hormondur. Erişkin sağlığındaki kesin fizyolojik rolü tam olarak anlaşılmamakla birlikte farmakolojik doz seviyelerinde

osteoklast aktivitesini inhibe ettiği ve böylece anti-rezorbtif bir ajan olarak etki yaptığı bilinmektedir. Bir polipeptid olduğu için oral olarak şu anda kullanılmamaktadır. İlk önceleri enjeksiyon yoluyla kullanılmaktaydı; enjekte edilen form 1984'de FDA onayı almıştır. Ancak bu yolla yan etkilerin yüksek olması enjeksiyon formunun uzun süreli osteoporoz tedavisinde kullanımını kısıtlamıştır. Nazal mukozadan kalsitoninin geçişini sağlayan nazal sprey kullanımında ise yan etkiler çok daha azdır. Kalsitoninin balık formları insanlarda insan formundan daha etkin olduğu için, rekombinant salmon kalsitonin tedavide standart form haline gelmiştir. Nazal sprey formu 1995 yılından beri mevcuttur.

5.1. Kullanılan Form ve Önerilen Doz

Enjekte edilebilir form steril solüsyon içinde mevcuttur. Maksimal etki için günde 100 IU subkutan veya intramusküler olarak uygulanır. Nazal olarak kullanılan formda bir sıkımda 200 IU uygulanır. Önerilen günlük doz 200 IU'dir.

5.2. Etkinlik

Çeşitli prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrolü çalışmalarda enjektabl kalsitoninle spinal BMD'de orta dereceli artışlar elde edilmiştir; ancak enjektabl kalsitoninin kırıklar üzerinde etkinliğini değerlendirecek çalışmalar yapılmamıştır. Oysa nazal kalsitoninin kullanıldığı tek bir çalışma –PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) çalışmasının konuyla ilgili yeterli güce sahiptir ve kırık oranlarındaki değişikliği saptayacak şekilde dizayn edilmiştir. Bu çalışmada günde 200 IU nazal salmon kalsitoninin plasebo ile

karşılaştırıldığında vertebral kırıkları % 33 oranında azalttığı (RR 0.67) gözlenmiştir. Bu çalışma nonvertebral kırıklardaki azalmayı saptayabilecek güce sahip değildir. Genel olarak tüm kalsitonin çalışmalarında 1-5 yıl içinde kemik rezorbsiyonunda orta dereceli azalma (plasebodan % 5-20 fazla) ve BMD'de orta dereceli artış (%1-8) saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kalsitoninin şiddetli osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda vertebral kırıkları engellemede etkili olduğu söylenebilir. Kalsitoninin osteoporoz tedavisinde kullanılan dozda erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda kemik kaybını engellediğine yönelik mantıklı kanıtlar olmasına rağmen, büyük, kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle kalsitonin osteoporozun engellenmesine yönelik kullanım için onay almamıştır. Kanıtlar olmamasına rağmen, güvenlik profili ve terapötik alternatiflerin olmaması nedeniyle premenopozal kadınlarda kullanımını uygun kabul edilmektedir.

Kalsitoninin akut vertebra kırığı olan kadınlarda analjezik etkisi gösterilmiştir; bu etki osteoklastik rezorbsiyon üzerindeki etkiden bağımsızdır. Hem enjektabl, hem de nazal formulla yapılan çalışmalarda hastalar kırık sonrası 3-14. günde izlenmişlerdir. Kalsitonin grubunda 3 gün içinde ağrı belirgin olarak daha azdır; 7-10 günde etki belirginleşir, etki 28 gün süreyle (en uzun çalışma süresi) korunur. Enjektabl kalsitonin 100 IU/gün, nazal kalsitonin ise 200 IU /gün olarak kullanılmıştır. Zaten kafa kafaya yapılan çalışmalarda bu iki dozun eşdeğerliliği gösterilmiştir. Diğer tip kırıklarda veya kronik vertebral kırıklarda kalsitoninin ağrı üzerine etkisini değerlendirecek çalışmalar mevcut değildir.

5.3. Yan Etkiler

Parenteral kalsitonin uygulamasında yan etkiler %20 oranında görülür; bulantı, injeksiyon bölgesinde lokal inflamatuvar reaksiyon ve ellerde karıncalanma ile yüzde kızarma şeklinde vasküler semptomlardır. Parenteral uygulamada gözlenen gastrointestinal yan etkiler nazal sprey uygulamasında nadiren gözlenir. Nazal kullanımda ise rinit, nazal mukoza iritasyonu ve hafif burun kanaması şeklinde yan etkiler görülebilmekle birlikte, bu yan etkilerin çoğunluğu hafif-orta derecedir.

Tedavi edilen kişilerde dozla bağlantılı olarak kalsitonine karşı antikorlar gelişir; ancak antikorlar ilacın etkinliğini ve yan etki gelişimini etkilemez ve izlenmesi gerekmez.

5.4. Kontrendikasyonlar

Her iki formun kullanımına tek kontrendikasyon kalsitonin hipersensitivitesidir. Anafilaksi ve diğer ciddi alerjik reaksiyonlar çok nadiren bildirilmiştir. Tam dozaj uygulamasından önce dilüe örnekle cilt testi yapılabilir ancak bu nazal formül için standart bir protokol değildir. İnsan verisi olmadığı için hamilelerde ve emzirme sırasında önerilmez.

6. STRONSIYUM RANELAT

Stronsiyum ranelat vertebra ve kalça kırık riskinin azaltılmasında postmenopozal osteoporoz tedavisi için onay almış bir ajandır. Stronsiyum ranelat organik bir ortam (ranelik asid) ve iki stabil stronsiyum atomundan oluşmuştur. Ranelik asidin anyon olarak seçilmesinin nedeni bir terapötik ajan için uygun fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklere sahip

olmasıdır. Stronsiyum ve kalsiyumun her birinin vücuttaki total miktarının %99'u kemikte bulunmaktadır. Stronsiyum kemiğe iyonik yer değiştirme ile bağlanır. Stronsiyumun kemikteki miktarı düşüktür çünkü teorik olarak 10 kalsiyum atomundan maksimum bir tanesi stronsiyum atomuyla yer değiştirebilir.

İlacın kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Etki mekanizmasının kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu ve osteoprogenitor hücre replikasyonunun artışıyla ilişkili olarak kemik formasyonunun uyarılması yoluyla olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, stronsiyum ranelatin hem kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği, hem de kemik formasyonunu stimüle ettiği konusunda bazı kanıtların mevcut olduğu söylenebilir.

6.1. Kullanılan Form ve Önerilen Doz

Önerilen günlük doz ağız yoluyla 2 gr saşe formunun bir kez alınmasıdır. Absorpsiyon yiyeceklerle, süt ve süt ürünleri ile azaldığı için ilaç yemek arasında alınmalıdır. İdeal olanı gece yatarken aç olarak ve yemekten en az 2 saat sonra alınmasıdır.

6.2. Etkinlik

5 yıl süreyle yapılan çalışmalarda çeşitli hasta gruplarında hem vertebra, hem de vertebra dışı bölgelerde etkinliği gösterilmiştir. En az 1 vertebra kırığı olan postmenopozal kadınlarda yapılmış çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (SOTI-Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) 3 yıl boyunca günde bir kez 2 gr. stronsiyum ranelat kullanımının vertebra kırıklarını 1. Yılda %49,3 yılda ise %41 azalttığı gösterilmiştir (RR .59 [.48 -.73]) kaynak. Kemik dansitesi 3 yılda lomber bölgede %14.4, femurda ise %8.3 oranında

artmaktadır. (Meunier 2004, Rubin 2003). TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) çalışmasında ise non-vertebral kırık etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya femur boynu T skoru < -2.5 SD olan ≥ 74 yaş kadınlar veya 1 ek risk faktörü olan 70-74 yaş arası kadınlar alınmıştır. Tüm nonvertebral kırıklar %16 oranında azalmıştır; kalça kırıkları ise T skoru ≤ -2.4 SD olan >74 yaş kadınlarda azalmıştır ve bu oran %36 azalma şeklindedir. 5 yıllık Reginster çalışmasında (Reginster, 2008) kalça kırığı riski % 43, vertebra kırığı riski %24 oranında azalmıştır. 5 yıl sonrasında da, stronsiyum ranelat güvenilirlik profilinin 3 yıllık verilerle karşılaştırıldığında farklılık göstermediği gözlenmiştir. Bu bulgular stronsiyum ranelatin vertebra kırıkları ve kalça kırıklarının da dahil olduğu nonvertebral kırık insidansı üzerine azaltma şeklindeki etkisinin 5 yıl boyunca devam ettiğini göstermiştir.

Çeşitli çalışmalarda etkili olduğu hasta grupları şu şekilde özetlenebilir: osteopenili kişiler, 80 yaş üstü kişiler, daha önceden vertebra kırığı olan ve olmayan kişiler. Femur boynunda düşük kemik dansitesi olan 74 yaş üstü kadınlarda kalça kırık oranlarında azalma bildirilmiştir.

Stronsiyum ranelatla elde edilen kırık oranlarındaki azalma oral bisfosfonatlarla bildirilenlere benzer şekildedir.

6.3. Yan Etkiler

Gözlenen yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Diğer bir deyimle tedavi güvenilirdir. Klinik çalışmalarda gastrointestinal semptomlar (gastrit, gastrik ülser, özefajit) hastaların %1-4'de görülmüş olup, bunlara tedavi grubunda daha fazla rastlanmamıştır. En sık

gözlenen yan etkiler bulantı ve diare olup (tedavi grubunun %7'de, plasebonun %5'de), genellikle tedavinin başlangıcında görülür ve tedavinin 3.ayından sonra kaybolur.

6.4. Kontrendikasyonlar

Yaşla bağlantılı olarak veya hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi 30-70 ml/dk) herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. İleri düzeyde böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) kullanımı önerilmemektedir.

Osteoporozla ilgili tüm faz III çalışmaların havuz analizi yapıldığında venöz tromboemboli insidansında bir artış (VTE; rölatif risk 1.42; CI= 1.02,1:98) bildirilmiştir. VTE insidansı tedavi grubunda %0.9 iken, plasebo grubunda %0.6 olarak saptanmıştır. Hemos-tazla ilgili ölçümler üzerinde tedavinin bir etkisi saptanamamıştır. Randomizasyona rağmen tedavi grubunda daha önceden VTE öyküsü mevcuttu. VTE ve stronsiyum ranelat arasında neden ilişkisi açıklanamamıştır ve otoriteler VTE öyküsünü stronsiyum ranelat kullanımı için bir kontrendikasyon olarak kabul etmemişlerdir. Ancak, stronsiyum ranelat artmış VTE riski olanlarda ki buna geçirilmiş VTE de dahildir, dikkatli kullanılmalıdır. VTE için artmış riski olan kişilerin tedavisi sırasında VTE olası bulgu ve semptomlarına dikkat edilmelidir.

7. PARATİROİD HORMON (PTH)

Primer ve sekonder hiperparatiroidide olduğu gibi paratiroid hormon (PTH) un sürekli endojen üretimi kemik üzerinde özellikle de kortikal kemikte zararlı etkilere sahip olabilir. Ancak PTH'ın intermittant uygu-

lanımı (örn. Günlük subkutan uygulama) osteoblast sayı ve aktivitesinde artışa neden olur.

Eşsiz etki mekanizması nedeniyle paratiroid hormon (PTH) kemik için onay almış olan tek anabolik ajan olup, kemik kütlesinde (özellikle vertebra) antirezorptif ajanlarla olduğundan daha fazla artışa olur. PTH önce yeni kemik oluşumunu uyarır, bunu takiben hem kemik rezorpsiyonunu, hem de formasyonunu uyarır; denge kemik formasyonu için pozitif olarak kalır. PTH ile yeni kemik oluşumu trabeküler konnektivitenin artışı ve kortikal kalınlığın sağlanması ile hem kortikal, hem de trabeküler bölgelerde kemik mikromimarisinin restorasyonunu sağlamaktadır. Kemik formasyonu periostal yüzey dış kısımlarında da gerçekleştiğinden kemik büyüklüğü ve geometri de etkilenebilir ki; bu da kemik gücü üzerinde ek yararlar sağlar. Şiddetli osteoporozu olan kişilerde PTH kemik üzerinde oluşturduğu olumlu etkiyle izleyen kırıklar üzerinde uzun süreli engelleyici etkiye sahip olabilir; ancak bu konuyla ilgili uzun süreli veriler bulunmamaktadır.

PTH tedavide iki şekilde kullanılmaktadır. Rekombinant insan PTH (1-34) fragmanı teriparatid adını almıştır; biyokimyasal sentetik metodlarla oluşturulmuş amino-teminal insan fragmanıdır. İkinci kullanım şekli ise değiştirilmemiş insan rekombinant molekülü PTH (1-84)'dür. Moleküler ağırlıklarına göre, teriparatidin eşdeğer dozu 1-84 molekülün %40'dır (örn 20 ve 40 µg teriparatid sırasıyla 50 ve 100 µg 1-84 PTH'a eşdeğerdir). Her iki ajanla da tedavinin vertebra kırık riskini anlamlı azalttığı, teriparatidin ayrıca nonvertebral kırıklar üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir.

Teriparatid kırık için yüksek riskli olan veya daha önceki osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş

olan/bunları tolere edemiyen idiyopatik/hipogonadal osteorozlu erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda tedavi için FDA onayı almıştır. PTH (1-84) FDA onayı almamıştır; ancak Avrupa'da onaylıdır. PTH(1-84)'ü PTH(1-34) ile karşılaştıran kafa kafaya yapılmış çalışmalar mevcut değildir.

7.1. Kullanılan Form ve Önerilen Doz

Teriparatid günde 20 µg, PTH (1-84) ise günde 100 µg dozunda subkutan enjeksiyon olarak kullanılmaktadır. Teriparatid 28 adet dozu içeren kalem şeklinde cam bir haznede sunulmaktadır.

7.2. Anabolik Tedavi İçin Kimler Aday Olmalıdır?

PTH tedavisi için uygun adaylar osteoporozla ilişkili kırıklar için yüksek risk altındaki kadın ve erkeklerdir. Bu tanımlama osteoporoz tanı sınırları içinde BMD'si olan ve klinik/radyografik vertebra kırıkları ile diğer osteoporotik kırıkları geçirmiş olan kişileri veya kırıkları olmadığı halde çok düşük BMD'si olanları (T skor < -3 SD) içermektedir. Çalışmalarda PTH'ın kırık etkinlik verisi daha önceden tedavi almamış kadınları içerse de, PTH daha önceden anti-rezorbif tedavi almış olanlara da gerekiyorsa verilmelidir. Tedaviye suboptimal yanıt verenler (tedavi sırasında kırık geçirenler veya aktif kemik kaybı olanlar) PTH tedavisi için uygun adaylardır.

7.3. Etkinlik

Teriparatid ile yapılmış en büyük çalışma olan Neer ve ark.nın çalışmasına daha önceden vertebra kırığı olan, ortalama 70 yaşında 1637 postmenopozal kadın alınmıştır. Ortalama 19 ay içinde teriparatid lomber

BMD'yi %9.7 arttırmıştır; vertebral ve nonvertebral kırıklar sırasıyla %65 ve %54 olarak azalmıştır. PTH(1-84) ile yapılan 2 yıllık TOP (The Treatment of Osteoporosis) çalışmasında lomber BMD %7 oranında artmıştır. Daha önceden vertebra kırığı olan ve olmayanlarda yeni vertebra kırığı görülme insidansı belirgin azalmıştır; bu oran %66 azalma şeklindedir. TOP çalışmasında PTH(1-84) nün nonvertebral kırık riski üzerinde etkisi saptanmamıştır.

Premenopozal kadınlar; Gonadotropin-salan hormon analogu ile tedavi edilen endometriozisli premenopozal kadınlarda PTH (1-34)'nün kalçada kemik kütlelerini koruduğu, lomber bölgede kemik kütlelerini arttırdığı; oysa 6-12 aylık tedavi sürecinde plasebo grubunda tüm bölgelerde kemik kaybının devam ettiği gözlenmiştir.

7.4. Yan Etkiler

Gözlenen yan etkiler hafif ve geçicidir; bulantı, ortostatik hipotansiyon gelişebilir (genellikle tedavinin bırakılmasını gerektirmez, ilk uygulamalarda gözlenir, hasta yatma pozisyonuna alındığında düzelir). Bacaklarda ağrı, baş ağrısı ve sersemlik hissi gelişebilir. Geçici ve asemptomatik hiperkalsemi de gözlenmiştir. Normokalsemik hastalarda her dozdan 4-6 saat sonra serum kalsiyum konsantrasyonu maksimale ulaşır; 16-24 saat içinde başlangıç değerine döner. Değişiklik minimaldir ve tedavi sırasında rutin kalsiyum izlemi gerekmemektedir. PTH uygulaması idrar kalsiyum atılımında hafif düzeyde artışa neden olabilir; hiperkalsiüri insidansı plasebo ile tedavi edilenlerden farklı değildir. Ancak bu ajanlar sorunu arttırabilme potansiyelleri nedeniyle aktif veya yeni böbrek taşı öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.

7.5. Kontrendikasyonlar

Yüksek doz, uzun süreli teriparatid uygulaması yapılmış olan fare çalışmalarında osteosarkom insidansında artış görüldüğü için, insanlarda böyle bir sonuca rastlanmamakla birlikte PTH anormal yüksek kemik döngüsünün görüldüğü hiperkalsemi, hiperparatiroidi, kemiğin Paget hastalığı gibi primer osteoporoz dışı metabolik kemik hastalıklarında, açıklanamayan alkalin fosfataz yüksekliğinde, iskelete radyoterapi yapılmış olanlarda, kemik primer malign hastalıkları ve kemik metastazında ve epifizleri kapanmamış çocuklarda kullanılmamalıdır. İleri böbrek yetmezliği de kontrendikasyon oluşturmaktadır.

7.6. Tedavi Süresi

PTH tedavisinin uygulandığı çalışmalar 18-24 ay süreyle yapılmış olup, teriparatidin nonvertebral kırıklar üzerindeki etkinliğinin tedavi bitiminden sonra 30 ay süreyle devam ettiği bilinmektedir. Tedavi süresi 24 ayı geçmemelidir. PTH tedavisi ile ilgili henüz yanıtlanmamış birçok soru vardır. Optimal tedavi süresi araştırılması gerekli konulardan biridir. Değişik PTH peptidleri ve alternatif formlar (oral, nazal, inhale ve transdermal) üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir.

8. KOMBİNASYON TEDAVİLERİ VE ARDIŞIK TEDAVİLER

Bu tedavi rejimleri aynı tipte etkiyi yapan bileşiklerin (iki veya daha fazla kemik rezorbsiyon inhibitörü) veya farklı aktivitesi olan ajanların (bir rezorbsiyon inhibitörü + bir anabolik ajan) aynı anda veya ardışık olarak kullanılmasını içermektedir. Kombinasyon tedavileriyle

sinerjistik etkinin olabileceği umudu henüz gerçekleşmemiştir. Şu andaki bulguların çoğunluğu iki rezorbsiyon inhibitörünün kombinasyonunun tek bir ajanın yapacağından daha fazla olarak kemik rezorbsiyonunu inhibe edeceği ve böylece BMD de daha fazla artış oluşturacağı yönündedir. Ancak bu sonuçların kırık riski üzerinde daha iyi bir etkiyle sonuçlanıp sonuçlanmayacağı bilinmemektedir. Basılmış çalışmaların hiç biri tedavi grupları arasında kırık oranları arasındaki farkları ortaya koyacak şekilde planlanmamıştır ve bu sonucu sağlayacak güçte değildir. Eğer düşük doz hormon replasman tedavisi (HRT) klimakterik semptomların tedavisinde kısıtlı süre ile kullanılırsa, aynı anda bisfosfonatların kullanımı tek başına düşük doz HRT kullanımı ile elde edilemeyecek olan kemik döngüsündeki yeterli azalmayı sağlayabilir. SERM ve bisfosfonat kombinasyonu kemik için zararlı görünmemektedir, ancak böyle bir kombinasyonun kullanımı kırık riskinde azalma ve farmako-ekonomik açıdan sorgulanabilir düzeydedir. Daha önceden kemik rezorbsiyon inhibitörleri ile tedavi edilmiş olup, yeterli terapötik yanıt alınmamış olanlar anabolik ajanlarla tedavi açısından uygun adaylardır. Daha önceden anti-rezorbtif bir ajanla tedavi edilmiş kişilere teriparatid verildiği zaman saptanan kemik döngüsündeki artış daha önceden hiç tedavi görmemiş kişilerde olduğu gibidir. Aynı durum BMD artışı için de söylenebilir. Sadece daha önceden alendronat tedavisi görenlerde vertebra ve kalça BMD'sindeki artış 6 aylık bir gecikme ile gerçekleşir. Önemli bir soru bir anti-rezorbtif ajan ve PTH gibi anabolik bir ilacın kombinasyonunun kemik üzerinde farklı etki mekanizmalarıyla terapötik bir avantaj

sağlayıp sağlamayacağı ve kırık üzerinde yararlı etkileri optimal hale getirip getirmeyeceğidir. Hastalara tek başına PTH, tek başına alendronat, veya her ikisi birlikte verildiğinde vertebrada trabeküler kemik volümetrik dansitesi tüm gruplarda artmıştır; ancak tek başına PTH kullanılan gruptaki artış diğer iki grubun her birinde görülenin iki katı olmuştur. PTH ve alendronatın arasında hiçbir sinerji kanıtına rastlanmamıştır. Yazarlar trabeküler kemik volümetrik dansitesindeki ve kalça kortikal volümündeki değişikliklerin (PTH grubunda belirgin artarken, diğer tedavi gruplarında artmamıştır) alendronatın birlikte kullanımının PTH anabolik etkisini azalttığını düşündürdüğünü belirtmişlerdir. Benzer bir sonuca erkeklerde rastlanmıştır; bu grupta da alendronat PTH'nin BMD artışı üzerindeki etkisini azaltmıştır. Bu sonuçlar eğer PTH kullanılacaksa yalnız kullanılması ve alendronatla birlikte kullanılmaması gerektiğini düşündürmektedir. Bu sonuç diğer bisfosfonatlar ve diğer antirezorbtif ajanlar için de geçerli midir konusu açık değildir. Ancak raloksifen ve rizedronatın PTH'nin anabolik etkisini aynı oranda azaltmayacağı şeklinde bazı öncü çalışmalar bulunmaktadır. PTH tedavisi sonrasında bir kemik rezorbsiyon inhibitörünün (raloksifen veya bisfosfonat) kullanılması ise PTH tedavisi ile elde edilmiş olan iskelet üzerine yararları korur ve hatta daha iyi bir duruma getirir. Bu nedenle PTH ile edilmiş yararın devamı için PTH sonrası bir antirezorbtif ile tedaviye devam edilmelidir. Kombinasyon tedavisi ile ilgili olarak sonuçta şunlar söylenebilir: Monoterapi başarısızsa, eğer ek kemik dışı yararlar söz konusuysa, veya anabolik ajan sonrası anti-rezorbtif tedavi ile ardışık bir tedavi düşünülüyorsa

kombinasyon tedavisi gündemde olabilir. Kombinasyon tedavisi ile maliyetin artması, kemiğin aşırı baskılanma potansiyelinin mevcut olması, uzun süreli güvenilirlik ve kırık etkinlik verisinin bulunmaması nedeniyle sadece seçilmiş hastalar için kombinasyon tedavisinin söz konusu olabileceği unutulmamalıdır.

9. SONUÇ

Osteoporoz tedavisinde kullanılan herhangi bir ajan diğerlerinden daha iyi olup, olmadığını söyleyebilmek için primer sonlanım noktası kırık olan çalışmalara gereksinim vardır. Böyle kafa-kafaya yapılmış kırık verisi içeren çalışmalar olmadığı için bir ajanın diğerlerinden daha iyi olduğu söylenemez. Güvenirlik verileri nedeniyle HRT'nin giderek az oranlarda kullanılması diğer osteoporoz tedavi edici ajanların kullanım başlama yaşını muhtemelen aşağı çekecektir. Buna ek olarak son dekadlarda yaşam beklentisinin uzaması daha uzun süreli tedavi süreleri şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle, açıkça her ilaç için uzun süreli güvenilirlik verileri ve etkinliğine dayalı optimal tedavi sürelerini saptama gereksinimi vardır.

Bir hasta için ilaç seçimi tamamen hastayı tedavi edecek klinisyene bağlıdır ve hastanın genel sağlık durumu, bireysel olarak gereksinimleri, hastanın tercihi ve o hastaya özgü göz önünde tutulacak konular kapsamında tedavi ajanlarının risk/yararları düşünülerek karar verilir.

KAYNAKLAR

1. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 249:1207–1215.
2. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue Tet al. One year alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:555–565.
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR et al. Once – yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356 (18): 1809-1822.
4. Briot K, Tremollieres F, Thomas T, Roux C et al. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? *Joint Bone Spine* 2007; 74: 24-31.
5. Roux C. *The Living Skeleton*. Pub: Wolters Kluwer Health France, 2007.
6. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, Eriksen EF, Cantor P, Wang J et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1905–1911.
7. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(2): 151-173.
8. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene oralendronate. *J Bone Min Res* 2004; 19:745–750.
9. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 349:1216–1226.
10. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Institute for Clinical Systems Improvement (www.icsi.org), 2006.
11. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY et al on behalf of the ESCEO. European guidance for the

- diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428.
12. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007- e-publication (www.nejm.org)
 13. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M et al. Systematic review: Comparative effectiveness of the treatments to prevent fractures in men and women with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 197-213.
 14. Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ. *Osteoporosis*. Pub: Elsevier Academic Press, 2008.
 15. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 1;96(23):1751-61.
 16. McClung M. Bisphosphonate therapy: To stop or not to stop? *BoneKey-Osteovision* 2007; 4(2):78-82.
 17. Rabenda V, Hanssens L, De Ceulaer F, Reginster JY. Is there any interest in combining treatments in osteoporosis? *Curr Rheumatol Rev* 2005; 1: 49-55.
 18. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(6): 1687-1695.
 19. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista(CORE) study. *J. Bone Miner Res.* 2005; 20 (9):1514-24.
 20. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006; 21;295(23):2727-41.

MENOPOZ VE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Uzm. Dr. Özgür YENİEL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Menopoz, klimakterium olarak isimlendirilen kadın yaşamında üreme çağı ile yaşlılık arasındaki sürenin başlangıç noktasıdır. Dünya sağlık örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre klimakterium 40 ile 65 yaşları arasındaki süreyi kapsar ve menopoz öncesi, menopoz, menopozu takip eden ilk yıl ve menopoz sonrası süreleri barındıran dilimlere ayrılır. Menopoz overlerde foliküllerin tükenmesi nedeni ile reproduktif sürecin kalıcı olarak kesilmesinde başlangıç noktasıdır. Ancak 12 aylık amenore ile menopozun kesin tanısı konulabilir.

Menopoz yaşı ortalama 51 olmakla birlikte, Türk kadınları için menopoz yaşı 47 olarak bildirilmiştir. Menopoz spontan olarak gelişirse doğal menopoz; overlerin ameliyatla çıkarılması nedeni ile oluşursa cerrahi menopoz olarak isimlendirilir. Ayrıca radyasyon veya kemoterapi nedeni ile overlerde irreversible hasarlanma oluşması da yine bir iyatrojenik menopoz nedenidir. Genetik yatkınlık nedeni ile 37 yaşından önce bu sürece girilirse buna erken menopoz denir.

Menopoz yaşı pek çok faktör tarafından etkilenmektedir. Bu faktörler parite, adet düzeni, obezite, beslenme tarzı, yüksek irtifalarda yaşama, menarş yaşı, obezite, sigara gibi faktörlerdir (1-6).

Menopoz semptomları denince hastalar tarafından sadece vazomotor semptomlar olarak düşünölmektedir. Ancak bu semptomlar bir buz dağının görünen yüzüdür. Oysa menopoz osteoporoz, ürejineolojik sorunlar, kalp damar hastalıkları, beyin fonksiyonlarında bozulma gibi geniş bir etki alanına sahiptir.

Menopoza gidiş süreci

Menstruel siklus dört faza ayrılabilir.

- Foliköler faz,
- Ovulasyon,
- Ovulasyon sonrası gebelik için endometrial hazırlık fazı,
- Gebelik oluşmaz ise endometriumun kanama ile dışarı yani menstruel kanama.

Menopoza gidişin başladığı dönemde foliköler fazda FSH seviyelerinde yükselme ve buna bağılı olarak da ilk fazın kısalması söz konusu olur. Şayet ovulatuar bir siklus söz konusu ise oligomenore nedeni ilk fazın kısalmasından kaynaklanır. Bu durum kadın hayatına daha sık adet görme olarak yansır. İlerleyen süreçte vakaların %40'ında rastlanabilen anovulatuar siklusların da eklenmesi ile tablo belirginleşir. Bu dönemde ovulasyon olsa bile gerek ovum kalitesi gerek değışen hormonal iklim nedeni ile menstruel siklus anormalliklerine sık rastlanır (7-11).

Menopoz

Fonksiyon gören over kaynağının tükenmesi sonucu görülen son adet olarak tanımlanabilir. Bu bağlam da menopoz reproduktif sürecin sonunu tanımlayan terimdir.

Menopoz sonrası hayata geçiş dönemi:

Perimenopoz

Menopoz bulguları ile menopozdan sonraki ilk bir yıllık süreyi içine alan süreçtir.

Menopoz sonrası dönem

Bu dönemde hormonal olarak ortaya konabilen reproduktif sürecin sona erişiminin net olarak yerleştiği dönemdir.

Kadınlarda androjen ve türevlerinin temel kaynaklarından birisi de overlerdir. Her ne kadar reproduktif süreç kalıcı olarak durmuş olsa da overlerden androjen sentezi devam eder ve overler, böbrek üstü bezleri, yağ dokusu ve karaciğer ile birlikte androjen ve türevleri için önemli bir kaynak olmayı sürdürür. Ancak postmenopozal süreç ilerledikçe over ve adrenallerde sentez edilen androjenler; androstenodion ve testosteron miktarları azalır (2,10-12).

POSTMENOPOZ DÖNEMDE SEMPTOMLAR

- **ERKEN DÖNEM**
- **GEÇ DÖNEM**

Ateş basması, terleme çarpıntı ve bunları takip eden titreme şeklinde ortaya çıkan ve vazomotor semptomlar olarak tanımlanan ilk bulgular genellikle en çok bilinen ve menopozla ilişkilendirilen bulgulardır.

Menopoz öncesi 1-2 yıla uzanabilen ve sıklığı zamanla azalan bu şikayetler menopoz sonrası kadınların %60'ını etkiler. Bu şikayetlerin sıklığı ve süresi kişiler arasında olduğu gibi toplumlar arasında da farklılıklar gösterir. Yapılan çalışmalarda çoğu hastalarda 5 yılda önemli ölçüde kaybolurken hastaların %10 unda 10 yıldan fazla sürebileceği bildirilmiştir. İlginç bir tespit olarak Türkçe karşılığı bulunan bu semptom ve bulguların Japon ve Çin dillerinde karşılığı olmadığı bildirilmektedir (2).

Vazomotor semptomların düşük plazma antioksidan aktivite, artmış kolesterol seviyeleri, hipertansiyon, strese yanıt olarak artmış kardiyovasküler reaktivite, yüksek aortik kalsifikasyon riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ancak bu yakınmaları geçiren kadınlarda gelecekte kardiyovasküler hastalık ya da hipertansiyon gelişme riskinde bir artış olup olmayacağı net değildir. (2,13-15).

Bir diğer erken dönem semptom grubu ise nöropsikolojik yakınmalardır. Sinirlilik, ajitasyon, uykusuzluk, hafıza bozuklukları, dikkatsizlik, ağlama, ağlama isteği, yorgunluk, halsizlik, instabilite ve iştah değişiklikleri bu semptom grubunu oluşturur (2,16-24).

1. KALICI BULGULAR

1.1. Genitoüriner Sistem Değişiklikleri

Menopozda özellikle östrojen eksikliği nedeni ile dokuların kanlanması ve esnekliğinde azalma bunlara bağlı olarak dış etkenlere karşı olan direncinde azalma görülür. Uterus ve overler küçülür. Pelvik organ prolapsusu ve üriner inkontinas sıklığı, pelvik tabanın eski gücünü ve esnekliğini kaybetmesi

nedeni ile artar. Postmenopoz süreç hastanın hayat kalitesine vajende kuruluk, disparoni, daha sık idrar yolu enfeksiyonu ile yansır (2, 25-36).

1.2. Meme

Memede yine östrojen eksikliği nedeni ile hacim ve boyutta küçülme izlenir. Buna bağlı olarak sarkma, meme başında küçülme şeklinde fiziksel görünüm sorunları ortaya çıkar. Menopoz ve meme ile ilgili detaylı bilgiler ilgili bölümde tartışılmıştır (37).

1.3. Cilt

Menopoz sonrası dönem ve yaşın ilerlemesi deri kalınlığında azalma, güneşten daha çok etkilenme görülür. Deri kuru, kolay kırışan ve esnekliği azalmış hale geleceği bir sürece girer. Saçlarda görülen matlık ve kuruluk da yine bu dönemin bulguları arasında yer alır. Menopozla birlikte androjen hormonlarındaki göreceli olarak daha az azalma vücutta bir androjen hakimiyetine neden olur ve bu da erkek tipi kıllanmaya yakın bir kıl dağılımına neden olabilir ve yüzdeki kıllanma artışı görülebilir (2, 38-43).

1.4. İskelet Sistemi

Kemik kütlelerinde azalma, dayanıklılığının azalması ve kırılabilirliğinde artma osteoporozla ilgili olarak gelişir. Osteoporozun menopoza bağlı olarak ve senil osteoporoz şeklinde görülen iki tipi bulunmaktadır. Menopoz sonrası olan tip kadınlarda görülür ve buna bağlı olarak vertebra ile radius alt ucu kemik kırıkları en çok görülen fraktürlerdir. Diğer tip osteoporoz da ise daha çok femur başı ve omurga etkilenir. Östrojen eksikliği

kemik kütlesinde ve kalitesinde azalmaya yol açar (2, 44-52).

1.5. Kardiyovasküler Sistem

Östrojen ile ilgili ilk çalışmalar kalp ve damar sistemi üzerine koruyucu olduğu yönündedir. Ancak 2000'li yılların başında yapılan ve meme kanseri sıklığında artış bildiren ve bu nedenle de geniş yankı uyandıran bazı çalışmalarda, kardioprotektif etkinin aslında olmadığı yönünde bilgiler aktarmıştır. Bundan sonra bu konu ile ilgili tartışmalar devam etmiş ve takip eden süreçte bu çalışmaların sonuçları detaylı olarak analiz edildiğinde daha yaşlı popülasyonun bu çalışmalarda ön planda olduğu tespiti yapılmıştır. Bu çalışmalarda yer alan hastaların örneğin bizim popülasyonumuz için HRT verilmesi sıklıkla düşünülmemen ve genellikle de almayan ileri yaştaki olgulardan oluştuğu ortaya konmuştur. Yani östrojen etkisi beklenen intakt damarlar ile uzun dönemde hasarlanmış ve aterosklerotik damarlar üzerine olan etkiyi birbirinden ayırmak gerekir. Östrojen tedavisinin menopoza girmiş genç hastaların uzun dönem kalp ve damar sağlığını koruyucu olduğu yönünde yeni ve güncel çalışmalar bulunmaktadır. Bu koruyucu etki için fayda öngörülen aralık 60 yaş öncesidir. Bundan sonra ciddi bir yarar olmayacağı belirtilmektedir (2, 53-56).

2. HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Menopoz sonrası dönem şikayetlerinin ortadan kaldırılması için eksik olanı yerine koymak yani östrojen azalması nedeni ile oluşan belirti ve bulguları ortadan kaldırmak için dışarıdan östrojen hormonu vermek şeklinde tanımlanan tedavi biçimi 1930'lu yıllardan

itibaren literatüre girmiş bulunmaktadır. Bu konu zaman zaman medyada da yer bulan bilimsel çalışma sonuçları ve hormon replasman tedavisinin yararlı mı zararlı mı olduğu konusunda yapılan spekülasyonlar nedeni ile hep ilgi çekici bir konu halinde tartışıla gelmiştir.

Eksik olanı yerine koymak amacı ile tasarlanan bu tedavi modalitesinde başlangıçta sadece östrojen içeren ilaçlar kullanılıyordu. Ancak bu şekilde endometrium kanseri riskinde artış olacağına ortaya koyulmasından sonra 1970'li yıllarda tedaviye östrojenin bu etkisini karşılamak için progesteron eklenmiş ve böylece %20 olarak tarif edilen bu risk sifıra inecek kadar azaltılmıştır. Güncel tedavi rejimlerinde yeni jenerasyon östrojenler ve progesteronlar kullanılmaktadır. HRT de içerikleri dışında dozları ve kullanım şekilleri de farklı olan tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

2.1. HRT'de Östrojenler

HRT rejimlerinde doğal östrojenler, sentetik olanlara tercih edilmektedir. Sentetik östrojenler doğal östrojenlerden daha güçlüdür ve daha fazla yan etkileri vardır. Doğal östrojenler ile fizyolojik hormon seviyelerine en yakın durum sağlanabilmektedir. Doğal östrojenlerle aynı özelliklere sahip sentetik östrojenlerde bugün elde edilmiş ve kullanılmaktadır ve bu östrojenlerde doğal östrojen olarak sınıflandırılmaktadır (2, 57). Doğal ve sentetik östrojenler (Tablo-1)'de özetlenmiştir.

Tablo-1. Östrojen tipleri.

Doğal	Sentetik
Esradiol(E2) Mikronize estradiol Estradiol 17-Valerat Estrojen (E1) Estron sülfat Estriol (E3) Konjuge estrojenler	Etinil estradiol Mestranol

Menopozda HRT'nin amacı menopoz nedeni ile sistem ve dokulardaki zararlanmayı en aza indirmek ve hastanın konforunu sağlamak yani rahatsız edici belirti ve bulguları ortadan kaldırmaktır. Bu amaçla kullanılacak östrojenin yan etkisi en az olan, yani en düşük fakat etkin olan doz olması beklenmektedir. HRT de önceleri standart dozlar kullanılmışsa da, bugün için düşük doz hatta çok düşük doz östrojenler tercih edilmektedir. (Tablo-2)'de östrojen dozlarına göre tedavi seçenekleri gösterilmiştir.

Tablo-2. Östrojen tipleri ve dozlarına göre tedavi seçenekleri.

Östrojen Tipi	Standart doz	Düşük doz	Çok düşük doz
Oral östradiol	2mg	1 mg	0.5 mg
Konjuge etinil östradiol	0.625 mg	0.3 mg	0.125
Transdermal östradiol	50 g	25 g	-

Hormon Tedavisinde Östrojenlerin Kullanım Şekilleri:

- Oral yol,
- Oral yol dışındaki seçenekler:
 - * Flaster tipte dermal kullanım,
 - * Cilde sürülen jeller,
 - * Vajinal yoldan kullanılan krem, tablet, halka,
 - * İntranazal spreyler,
 - * İmplant.

Oral yol ile diğer yollar arasındaki en önemli fark ilk geçiş etkisidir. Östrojenin karaciğerden geçerek sistemik dolaşıma karışması ve bu esnada birtakım metabolik etkileri tetiklemesi olarak tarif edilebilecek bu durum oral yol dışındaki seçeneklerde görülmez (58).

Ancak diğer kullanım yolları ile de ilgili bilinmesi gereken özellikler bulunmaktadır. Bu yoldan en sık kullanılan HRT şekli cilde yapıştırılan flaster sistemdir. Cilde yapıştırıldıktan sonra östrojen dolaşıma karışarak ilk geçiş etkisinden muaf olur. Bu tip ilaçlarda hasta uyumunu bozan en önemli yan etki az oran da görülen deride allerjik reaksiyon ve az da olsa emilim farklılıkları olarak bildirilmektedir. Flaster ile aynı avantaj ve dezavantaja sahip diğer bir kullanım şekli de sürülebilen jellerdir. Sürüldükten sonra birkaç dakika da kurur ve emilir. Etkinliği standardize etmek için sürülen bölgenin genişliğinin her kullanımda doğru ayarlanması gerekir. (2, 57-60)

Vajinal yoldan da krem, tablet, halka şeklinde kullanım yolları mevcuttur. Vajinal kremlerin su bazlı olanlarında sistemik dolaşıma geçiş minimal olmaktadır. Menopoz sonrası dönemde görülen ve hayat konforunu bozan önemli bir yakınma nedeni olan vajinal

kuruluk tedavisinde vajinal kremler oldukça etkilidir. Sistemik dolaşıma az miktarda da olsa geçiyor olmaları nedeni ile kullanım süresi ve dozu uygun ayarlanmalıdır (60-61).

Subkütaneal östrojen preparatları östradiol içeren ve cilt altına yerleştirilen implantlardır. Altı ay süreyle yerinde tutulur, çünkü etkinlikleri uygulamanın üç-altı ayları arasında görülür ve daha sonra süratle geriler (2, 57).

Nazal östrojen uygulamaları günde bir-iki doz şeklindedir. Uygulamadan sonra serum E2 düzeyleri hızla yükselip kısa sürede normale düşmektedir. Dilaltı östrojen uygulamalarında serum östrojen düzeyi en yüksek seviyesine yaklaşık bir saat içerisinde ulaşır (62-63).

2.2. HRT'de Östrojen Uygulama Yolları Tercih

Östrojen HRT rejimleri içinde oral yoldan ya da diğer yollardan diye özetleyebileceğimiz iki ana yoldan kullanılır. İlk geçiş etkisi iki grup arasındaki temel farklılığı oluşturur.

İlk geçiş etkisinin metabolik yansımaları, trigliserid düzeylerinde artış, safranin steroid yükünü ve safra taşı oluşum riskinde artış, pıhtılaşma faktörlerinde artış ve buna bağlı koagülabilitedir.

Oral östrojenlerin ilk geçiş etkisi dezavantajına karşın düşük LDL ve yüksek HDL düzeyleri açısından avantajlı olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır. HRT içindeki östrojen, her iki yolla da, menopozal semptomları rahatlatır, kemik kayıplarını ve osteoporozu önlemeye katkı yapar. Östrojen kullanım yolu metabolik açıdan farklı etkilere neden olur. Oral kullanım ile

ilgili olarak insülin rezistansı, metabolik sendrom ve geç başlangıçlı diabetes mellitus için avantajlı olabileceğini (58, 64-68) diğer yolların da trigliserid düzeylerinde artışa yol açmaması (69-77) safra kesesi taşı oluşum riskine yol açmaması (1, 58, 78) koagülasyon sisteminde aktivasyona neden olmaması nedeni (79-86) ile tercih edilebileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Kardiyovasküler sistem üzerine etki ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmasına karşın uygulama yolu kadar kullanılan doz ve süre ile ilgili değişkenlerin de belirleyici olabileceği bildirilmektedir (13, 87-89).

Östrojenlerin kullanım yolunun metabolik ve kardiyovasküler etkileri değerlendirilirken dikkate alınması gereken bir diğer faktörde, uteruslu hastalarda endometriumun korunması amacı ile eklenen progesteron tipidir.

2.3. HRT'de Gestagenler

Östrojen tedavisine progesteron eklenmesinin amacı östrojenin yol açtığı endometrium kanseri riskini ortadan kaldırmaktadır. Eğer tek başına östrojen kullanılırsa bu risk 8 kata kadar artmaktadır (2, 57). Östrojenlerle birlikte hormon tedavisinde çeşitli tiplerde progesteronlar kullanılmaktadır. Yeni geliştirilen gestagen türevlerinde beklenen etkinliğin, daha az yan etki ile oluşması beklenir. Özellikle meme kanseri ile ilgili çekincelerin ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır (90, 91, 92).

2.4. Postmenopozal Hormon Tedavisinde Kullanılan Gestagenler

- Doğal Progestagenler

- Mikronize Progesteron

Oral yoldan verildiğinde azalan bioyararlanım nedeni ile mikronize edilmiş progesteronlardır. Ancak bu şekilde bile yüksek dozlara gereksinim olması nedeni ile HRT de tercih edilmezler. (2,57).

2.4.1. Didrogestaron

Androjenik bir etkisi olmayan diğer bir doğal progesterondur. (57)

2.4.2. Sentetik olanlar

Sentetik gestagenlerin içeriklerine göre sınıflaması Tablo- 3'de gösterilmiştir.

Tablo-3. Sentetik Progesteronlar.

Pregnan Gurubu	Estran Gurubu	Gonan Gurubu	Yeni Nesil
Medroksi progesteron asetat	Noretindron	Levonorgestrel	Dionegegest
Megestrol asetat	Noretindron asetat	Desogestrel	Drospirenon
Klormodion asetat	Noretinodiel	Norgestimate	
Siproteron asetat	Etinodiol diasetat	Gestodene	

2.4.3. Progesteron Türevleri

Bu gruba pregnan grubu ya da C-21 steroidleri denir. Bu tip gestagenler 17-OH progesterondan türetilmiştir. Bu grupta yer alan gestagenler şunlardır;

- Medroksiprogesteron asetat
- Klormadinon asetat
- Siproteron asetat
- Medrogeston.

2.4.4. Nortestosteron türevleri:

Noretisteron türevleri estron ve gonan grubu olarak sınıflandırılan gestagenlerdir.

Estronlar 19 nortestesterondan türetilmiştir ve asıl molekülü noretisterondur (NET) ve norethindron olarak da isimlendirilir. Estronlar selektif olarak progesteron reseptörüne bağlanmalarının dışında androjenik reseptörlere de bağlanır ve androjenik etkilere etkilere neden olabilir (2, 57).

Estron çeşitleri aşağıda gösterilmiştir;

- Norethindron
- Norethinodrel
- Norethisteron asetat (NETA)
- Ethinadiol diasetat bulunur.

HRT'de en sık kullanılan formu asetat içeren formudur, norethindron asetat (NETA).

Gonan grubu 18. karbona bir metil grubu eklenmesi ile elde edilmişlerdir. Gonan grubu gestagenler oral kontraseptifler içerisinde kullanılmaktadır. (2, 57).

Gonan grubu gestagenler:

- Norgestrel
- Desogestrel
- Gestoden
- Levonorgestrel

2.4.5. Yeni Progestagenler

2.4.5.1. Dienogest

Güçlü progestasyonel etkisi yanında, antiandrojenik, antigonadotropik ve antiproliferatif etkisi bulunmaktadır. Diğer gestagenlerden farklı olan bu özellikleri nedeni ile antikanserojen bir potansiyele sahip olduğu ileri sürülmektedir (93-95).

2.4.5.2. Drospirenon

17a-Spirolaktondan türetilmiş sentetik gestagendir. Drospirenon progestasyonel, antiandrojenik, antimine-rolokortikoid etki gösterir. Glukokortikoid etkisi bulunmaması nedeni diyabetojenik olmadığı ileri sürülmektedir (96).

2.5. Düşük Doz Hormon Tedavisi

Klimakterik semptomları ortadan kaldıran, östrojenin tüm koruyucu etkisini en az yan etki ile gösteren en etkin fakat en düşük dozlu tedavi amaçlanmaktadır. HRT planlanan hastalarda standart doz yerine düşük doz östrojen içeren tedaviler daha çok tercih edilmektedir. Düşük doz tedavi planında östrojenin yanı sıra progesteron düzeyi de azaltılmıştır. Düşük doz tedavi beklentileri klimakterik semptomları, standart dozlar kadar etkili ortadan kaldırırken, rahim içi östrojene hassas dokuya minimal etki ederek kanama sıklığının daha az olması, kan yağlarına etki, kemik kaybı üzerine olumlu etkiler, insülin ve glukoz metabolizmasında olumlu etkiler ve meme dokusunda negatif etkilerinin en az olmasıdır. Düşük doz hormon içeren farklı bileşimlerle tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (97-99).

2.6. Çok Düşük Dozda Hormon İçeren Tedavi Seçenekleri

Son yıllarda çok düşük miktarda hormon içeren tedaviler önerilmeye başlanmıştır. Bu yeni ilaçların sıcak basması, terleme, çarpıntı gibi yakınmaları kullanılmaya başlanması ile birlikte önemli derecede azalttığı bildirilmektedir. Hormon tedavileri sırasında en çok rahatsız edici yan etkilerden birisi olan vajinal kanama sıklığı açısından çok düşük doz tedavinin düşük doz tedaviden daha iyi olduğu ve bu nedenle hastaların tedaviyi terk etme oranlarının da daha düşük olduğu bildirilmiştir. Çok düşük doz hormon tedavisinde, tıpkı düşük doz ve standart doz rejimlerine benzer şekilde lipid ve karbonhidrat metabolizmasını etkilediği ve kalp damar sistemi üzerine faydaları olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Meme ile ilgili rahatsızlıkların hiç ilaç kullanmamışlarla aynı olduğu ve mammografide meme görüntüsü yoğunluğunda diğer HRT rejimlerinin aksine değişiklik olmadığı bildirilmektedir. Kemik dansitesi üzerine de çok düşük dozlu tedavinin tıpkı düşük doz ve standart tedaviler gibi olumlu etkileri olduğunu bildiren kısa takip süreli, güncel yayınlar bulunmaktadır (100-102).

Beklenen yararlar açısından birbirlerine bazı üstünlükleri bulunmakla birlikte hangi ilacın kullanılması gerektiğine hasta özelinde karar vermek uygun olur kanaatindeyiz. Güncel tedavi seçenekleri ile ilgili veriler arttıkça ve elde edilen sonuçların kanıt düzeyi yükseldikçe 2000'li yılların hemen başında 'WHI sonrası kadınlar çağı'na neden olan süreç yine bilimsel çalışma sonuçlarına dayanarak ortadan kaldırılacak gibi görünmektedir.

2.7. Tibolon

Tibolon 1988 yılından bu yana 1,5 milyon postmenopozal kadın tarafından HRT amacı ile kullanılmakta olan steroid yapıda bir medikasyondur. Beyin, kemik, meme, endometrium, ürogenital organlar, kardiyovasküler sistem gibi çoklu doku ve organ sistemleri üzerine etkisi bulunan tibolon, güncel yayınlarda 'selektif östrojenik aktivite regülatörü' olarak isimlendirilmektedir (103,104).

Tibolon hedef organlarda global olarak östrojenik etki göstermekle birlikte, metabolitleri nedeni ile farklı dokularda östrojenik, progesteronik ve androjenik etki gösterebilir. Bu etki genişliği, hedef organlarda istenen doku spesifik etkiyi sağlamaktadır.

Doku spesifik etki dokularda bulunan enzim aktivasyonu ile oluşan görece metabolit miktarına bağlı gerçekleşmektedir. Endometriumda tibolon esas olarak D4 izomeri ile progesteronik etki gösterirken, meme dokusu içerisinde tibolon metabolitleri tarafından aktive edilen enzimler ile biyoaktif östrojen oluşumu inhibe edilmektedir.

Doku spesifik etki ile vazomotor semptomların giderilmesi, kemik koruyucu etki sağlanırken progesteronik etki ile endometrium korunmakta, androjenik etki nedeni ile seksüel fonksiyonlar ve mood değişiklikleri regüle edilebilmektedir (105-108)

Tibolon anlamlı şekilde vazomotor semptomları azaltır, mood ve seksüel iyilik hali üzerinde iyileştirici etkileri bulunmaktadır (109) Kemiklerin korunmasında ve kırıkların azaltılmasında östrojen ve progesteron içeren HRT ler kadar etkindir (110).

60 yaşından sonra tibolona başlanması inme riski nedeni ile önerilmemektedir. Tibolonun santral sinir sistemi ile ilgili etkileri ile ilgili devam eden araştırmaların sonuçlarına göre akut myokard infarktüsü ve tromboembolizm üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır (110-112).

Tibolon ve meme kanseri ilişkisi hakkında kesin data bulunmamakla birlikte, rekürrens riskini artırdığı bildirilmektedir (113).

Tibolon özellikle erken postmenopozal kadınlarda iyi bir tedavi alternatifidir.

2.8. Selektif Östrojen Reseptör Modülatöleri

Selektif östrojen reseptör modülatöleri (SERM) östrojen ile aynı kimyasal yapıda olmayan ancak östrojen reseptörlerine bağlanarak hedef dokuya göre selektif agonist ya da antagonist etki gösteren moleküllerdir (114).

En çok bilinen iki SERM molekülü tamoksifen ve raloksifendir. Tamoksifen özellikle östrojen pozitif meme kanserinde rekürrensin önlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Tamoksifen alan kadınlarda sıcak basması, tromboembolik olaylar ve uterus üzerinde büyümeyi uyarıcı etki gibi istenmeyen etkiler bildirilmiştir (115-118).

2.9. Raloksifen

Raloksifen benzotiofen grubu SERM'dir. Raloksifen Amerika Birleşik Devletleri'nde postmenopozal kadınlarda, osteoporozu bulunan meme kanserli kadınlarda ya da meme kanseri için yüksek riskli kadınlarda osteoporozun tedavisi ve önlenmesi amacı ile kullanılmaktadır (119).

İskelet sistemi üzerinde vertebral kırıkları önlemede etkin olmakla birlikte non vertebral kırıklarda etkili olmadığı bildirilmiştir (120-122).

Raloksifen tedavi edilen olgularda yeni invaziv meme kanseri riskini azaltmaktadır (123-125).

Raloksifen mortalite, hayatı tehdit eden myokard enfarktüsü gibi hastaneye yatış gerektiren olayların sıklığında artışa neden olmadığı belirtilmektedir (126-129). Raloksifen tedavisinin endometrium kanseri, genitoüriner şikayetler ve üriner inkontinans üzerine etkisi bulunmamaktadır (130-131).

Raloksifenin kardiyovasküler etkinliği ve santral sinir sistemi üzerine etkisi nötr olarak değerlendirilmektedir (132-133).

2.10. Yeni Nesil SERM

Yeni nesil selektif östrojen modülatörleri raloksifenin nonvertebral osteoporoz, endometrium, genitoüriner sistem, kardiyovasküler sistem üzerindeki nötr etkisini olumluya çevirmek amacı ile geliştirilmiş ve henüz yeterli kanıt düzeyine ulaşmamış, faz II ve III çalışmalarda değerlendirilmiştir. Yeni nesil SERM'ler Tablo-4'de gösterilmiştir (130-134).

Tablo-4. Yeni Nesil SERM.
Arzoksifen
Levormeloksifen
Ormeloksifen
Droloksifen
Idoksifen
Lasofoksifen
Bazodoksifen
Doku selektif östrojen kompleks (Östrojen ilave edilmiş SERM)

Yeni nesil SERM grubu açısından özellikle dikkat çekici olan SERM grubu ilaçlara östrojen ilave edilerek oluşturulan 'doku selektif östrojen kompleks'tir. Progesteronsuz östrojen tedavisi ile hormon replasman tedavisine imkan tanıyan bu kombinasyon ile ilgili veriler arttıkça yeni bir tedavi alternatifi doğacak gibi görünmektedir (134-136).

2.11. Menopozda Hormon Tedavisinde Prensipler

Hormon tedavisi başlama noktasında planlanan tedavinin hasta ile tartışılması, beklentilerin ve risklerin paylaşılması ve tedavinin hasta özeline bireyselleştirilmesi önemlidir. Tedavide hastanın beklentilerinin yanı sıra ek hastalıkları da dikkate alınmalı, kullanım yolu, HRT tipi ve dozu da bu aşamada dikkate alınmalıdır. Tedavi seçiminde taranan hastalıklar Tablo-5'de tedaviden beklenen yararlar ise Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-5. Hormon Tedavisi Öncesinde Taranması Gerekli Hastalıklar
- Hiperlipidemi
- Diabetes Mellitus
- Obezite
- Hipertansiyon
- Kalp Yetmezliği
- Pıhtılaşma Bozukluğu
- Ailede Meme Kanseri Öyküsü
- Alzheimer Hastalığı
- Kalın Barsak Kanseri
- Safra Taşı
- Osteoporoz
- Sigara Öyküsü

Tablo-6. Hormon Tedavisinden Beklenen Kısa ve Uzun Dönemde Beklenen Yararlar.	
Kısa Sürede Beklenen Yaralar	Uzun Dönemde Beklenen Yararlar
Ateş basması Çarpıntı Taşikardi Uykusuzluk Sinirlilik gibi bazı psikolojik yakınmalar.	Kalp-damar hastalıkları riskini azaltır. Genital kuruluğu azaltır. Kemik kütlelerinin korunmasına katkı yapar. Alzheimer hastalığı riskini azaltır. Diş kaybını azaltır. Kalın barsak kanseri riskini azaltır. Yara iyileşmesini artırır. Dengeye yardımcıdır. Gözde katarakt oluşumunu azaltır.

Hormon tedavisinde kalp damar sistemi için en büyük fayda 50-55 yaş arasındadır, bu nedenle menopoz sonrasında tedavinin erken başlaması önerilmektedir. Östrojen kullanımı vazomotor semptomların tedavisinde en iyi ve en etkili tedavi seçeneğidir. Menopoz sonrası genç sağlıklı durumda bulunan olgularda hayat kalitesine olan olumlu etkileri dışında gelecekte kardiyovasküler açıdan sağlayacağı yarar anlamında, özellikle ilk yılda güvenlik endişesi duymadan kullanılması önerilmektedir. HRT planlanan olgularda kardiyovasküler olayların gelişme ihtimaline göre davranma ve bir algoritma öneren bir çalışmada olguların kan basıncı değerleri ve kardiyovasküler olaylar için taşıdığı risk faktörlerine göre bir evrelendirme önerilmektedir (137).

Çalışmada vurgulanan KVS risk skorlaması takip eden on yıllık süreci değerlendirmektedir. Buna göre kan basıncı normal sınırlarda ve risk faktörü içermeyen olgularda standart ya da düşük doz HRT normalin üst hududuna yakın olgularda HRT içinde antimine-rokortikoid özellikli progesteron içeren HRT önerilmektedir. Hipertansif olgularda kan basıncı regülasyonu ile HRT önerilmektedir. Risk analizi her hasta için özel olarak değerlendirilmesi ve ilgili konsültasyonların tamamlanarak maliyet etkinlik analizine göre karar verilmesi önerilmektedir. Risk analiz parametreleri (Tablo-7)'de gösterilmiştir.

Tablo-7. HRT Başlarken KVS Risk Analizi.	Sınır Değerler
Öykü <ul style="list-style-type: none"> • Aile Öyküsü • Sigara • Alkol • Yaş • Mevcut KVS Hastalık • Fiziksel Aktivite • Diyet 	Yaş: 55 Bel/kalça: 88 cm Total kolesterol: 5 mmol/l LDL: 3 mmol/l HDL: 1,2 mmol/l Trigliserid: 1,7 mmol/l AKŞ: 5,6-6,9 mmol/l DM: AKŞ 7 mmol/l ya da TKŞ 11 mmol/l Aile de 56 yaş öncesi KVS hastalığı KVS olay: MI, Anjina, kalp yetmezliği, koroner hastalık
Vücut Kitle İndeksi ve Bel Kalça Çevresi	DÜŞÜK RISK <ul style="list-style-type: none"> • Risk faktörü yok. ORTA RISK <ul style="list-style-type: none"> • Bir ya da iki risk faktörü var. YÜKSEK RISK <ul style="list-style-type: none"> • Üç ya da daha fazla risk faktörü var.
Kan Şekeri	
Lipid Profili	
Karaciğer Fonksiyonları	
Hayat Tarzı Modifikasyonlarına Uyum	

Düşük doz ve çok düşük doz HRT için hem KVS olaylar hem de osteoporozla bağlı fraktürler için başarılı sonuçlar bildiren çalışmalar bulunmasına karşın, uzun dönemli yeterli data henüz bulunmamaktadır (138-140).

HRT'nin osteoporoz ile ilişkisine dair yapılmış çalışmalarda, HRT kullanan hastalarda osteoporozla bağlı kırık riskinde %25-50 oranında azalma bildirilmiştir. Bu etkinlik oranı osteoporoz için kullanılan diğer tedavilerdeki koruyucu etki ile benzerdir (141).

Kognitif fonksiyonların iyileşmesi ve Alzheimer hastalığının önlenmesinde HRT nin rolü ile ilgili literatürde çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Alzheimer hastalıklı kadınlarda kognitif fonksiyonların iyileştirilmesi ve sürdürülmesi açısından güncel Cochrane metaanalizi verilerine göre ise HRT nin etkisi olmadığı bildirilmektedir (142-145).

Meme kanseri ve HRT arasında bağlantı olduğunu öne süren WHI çalışması çok önemli tartışmaları da beraberinde getirdi. Bu çalışma sonuçları ile ilgili spekülasyonlar medyada da geniş yer buldu. Takip eden süreçte, HRT kullanım oranlarında %50 oranında bir azalma olduğu bildirilmektedir. WHI çalışmasını pek çok çalışma takip etti ve hem bunların sonuçları ortaya çıktı hem de WHI çalışması verileri yeniden yorumlandı. Beş yıla kadar kullanımlarda risk artışı olmadığı ve ancak beş yıldan uzun kullanımlarda meme kanserinde cüzi artışlar olabileceği belirtilmektedir. Ancak 5 yılı aşacak kullanımlarda hasta ile tartışarak ve her hasta için bireysel bir değerlendirme yapılması önerilmektedir. Takip aralıkları ve maliyet etkinlik oranları ortaya konarak gereksiz endişelerin

tedavi kararını etkilememesine gayret edilmelidir. Hastaları meme kanseri ile ilgili endişeler nedeni ile HRT den mahrum bırakmadan önce, *'Kadınlara meme kanserinden korunmak için HRT almamayı önersek o zaman aynı oranda bir risk artışına neden olan elektrikli battaniye kullanmak, greyfurt ve balık yemek, antibiotik kullanmak gibi şeyleri de yasaklamalıyız'* şeklindeki ifadeyi göz önüne almak gerekir diye düşünüyoruz (146).

Obesite, diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı olma riski taşıyanlarda transdermal flaster, düşük doz veya çok düşük doz rejimler kullanılabilceğini bildiren güncel çalışmalar bulunmaktadır (137-138,147).

HRT içinde yer alacak progesteron seçenekleri arasında doğal progesteronlar ve kalp damar sistemi için anti minerelokortikoid özellikli olanlar öne çıkmaktadır. Koroner damar hastalıkları bakımından riskli olan olgularda kardiyoloji görüşü alınarak statin kullanımı önerilebilir (137).

Hasta ister HRT kullanmayı seçmiş olsun ister belli bir süre kullanmayı seçmiş olsun ya da kullanmamayı tercih etmiş olsun mutlaka bazı hayat tarzı değişikliklerinden fayda görecektir. Spor yapmak, sigarayı bırakmak, omega 3 içeren ve kalsiyumdan zengin diyet hayat tarzı değişikliklerine örnektir.

WHI çalışması ve bunu takip eden süreçte elde edilen bilgilere göre HRT nin 60 yaş üzerinde beklenen etkinliği gösteremeyeceği hatta kullanıma bağlı risklerin bu dönemde daha çok görülebileceği belirtilmektedir. Bu nedenle hasta menopoza girdikten hemen sonra tam bir değerlendirmeden geçirerek gerekli danışma verilip maliyet etkinlik analizi yapıla-

rak erken dönemde tedaviye başlamak ve uygun aralıklarla takip en doğru yaklaşım gibi gözükmektedir.

KANITA DAYALI TIP PENCERESİNDEN HRT (148)

Sıcak basması:

Semptomun ortadan kaldırılmasında standart doz östrojen ve/ veya progesteron, düşük doz östrojen ve progesteron ve tibolonetkilidir. **(Kanıt düzeyi A)**

Ürogenital sistem:

Çok düşük doz östrojen ve tibolon vaginal atrofik etkileri, aşırı aktif mesaneyi ve sık üriner infeksiyonları önler. **(Kanıt düzeyi A)**

Vaginal hafta da iki kez 7,5-25 mikrogram östrojen uygulaması endometrium hiperplazisi ya da kanserine yol açmaz. **(Kanıt düzeyi B)**

İskelet sistemi:

Östrojen +/- progesteron erken menopozal kemik kayıplarını önler ve kemik kitlesini arttırmada geç menopozda da bifosfanatlar kadar etkilidir kalça ve vertebra kırıklarını önler. **(Kanıt düzeyi A)**

Tibolon 60 yaş üzerindeki osteoporozlu kadınlarda vertebral ve nonvertebral kemik kırıklarını önler. **(Kanıt düzeyi A)**

Raloksifen kemik mineral dengesini korur vertebral kırıkları önler ancak vertebra kırıklarını etkilemez. **(Kanıt düzeyi A)**

Östrojen +/- progesteron eklemlerde koruyucu etkisi vardır. Osteoartrit riskini azaltır, artroplasti oranlarını azaltır. **(Kanıt düzeyi B)**

Kolon Kanseri

Östrojen +/- progesteron kolon kanseri sıklığını azaltır. **(Kanıt düzeyi A)**

Tibolon kolon kanserinde azalma ile ilişkilidir. **(Kanıt düzeyi B)**

WHI çalışmasına göre, kolon kanseri saptanan östrojen progesteron alan kadınlarda daha yüksek lokal ve metastatik yayılım görülmektedir. **(Kanıt düzeyi B)**

Meme

Raloksifen meme kanseri riskini azaltır.

Östrojen +/- progesteron mamografide dansite artışına yol açar.

Tibolon meme kanseri rekürrensini artırır. **(Kanıt düzeyi A)**

Menopoz başlangıcından uzun süre sonra beş yıldan az HRT kullanımı meme kanseri riskini azaltır. **(Kanıt düzeyi B)**

Östrojen özellikle yeni başlanğıçlı meme kanseri riskini beş yıllık kullanımdan sonra artırır. **(Kanıt düzeyi B)**

Östrojen ve progesteron beraber kullanımı başlanğıçtan 3-5 yıl sonra invaziv meme kanseri riskini artırır. Bu sürenin üzerinde progresif bir artış beklenir. **(Kanıt düzeyi B)**

Tibolon meme kanseri riskini azaltır. **(Kanıt düzeyi B)**

WHI verilerine göre özellikle menopozun başlanğıç yıllarından itibaren 5,2 yıl boyunca meme kanseri riski artmaz. **(Kanıt düzeyi B)**

Östrojen +/- Progesteron kullanan kadınlar meme kanseri açısından ilaçlar kesildikten 3-5 yıl sonra HRT kullanmamış kadınlarla aynı düzeye gelmektedir. **(Kanıt düzeyi B)**

Az sayıda çalışmaya göre dydrogesteron ile östrojen kombine edilerek yapılan HRT de beş yıldan az süreli kullanımda meme kanseri riski artmaz. **(Kanıt düzeyi C)**

HRT alan hastalarda meme kanseri risk değerlendirilmesinde progesteron dışında, progesteron tipi, son adet zamanı, vücut kitle indeksi, aile öyküsü beraber değerlendirilmelidir. **(Kanıt düzeyi C)**

Lineer değerlendirme modelleri meme kanseri için her HRT yılına %3' lük relatif artış öngörmektedir, bu oran obez kadınlarda daha azdır. **(Kanıt düzeyi C)**

WHI çalışmasında yer alan plasebo gruptan elde edilen hesaplamalara ve otopsi datalarına göre klinik olarak teşhise izin verecek tümör boyutu için beş ila 6 yıllık bir süre gereklidir. Sadece östrojen kullananlarda menopoza başlangıcından uzun yıllar sonra meme kanserinde görülen azalma östrojenin proapoptotik etkisine bağlıdır. Östrojen ve progesteron kullananlarda görülen ve progesterona bağlanan meme kanseri artışı ise de nova kanser gelişiminden ziyade progesteronun tümör hücreleri üzerindeki yeniden programlanmayı artırıcı etkisine bağlıdır. **(Kanıt düzeyi D)**

WHI çalışmasında HRT ile akciğer kanseri arasındaki ilgi yalnızca 60 yaş üzerindeki kadınlarla sınırlıdır. **(Kanıt düzeyi D)**

Standart HRT ile meme kanseri rekürrensi arasında bir ilişki olup olmadığı net değildir. **(Kanıt düzeyi D)**

Seksüel fonksiyonlar

Tibolon seksüel fonksiyonları iyileştirir. **(Kanıt düzeyi B)**

Venöz trombotik epizodlar (VTE)

VTE HRT ile iki kat artar ve bu artış yaş, obezite, trombofili ve cerrahi ile katlanarak artar. Raloksifen ile VTE riski azalır. **(Kanıt düzeyi A)**

Transdermal östrojen venöz trombotik epizod riskini arttırmaz. **(Kanıt düzeyi C)**

İnme

Tibolon yaşlı kadınlarda inme riskini artırırken genç kadınlarda artış yapmaz. Raloksifen risk artışı yapmaz. Vasküler hastalığı bulunan yaşlı hastalarda hormon dozu inme riskini azaltmaz. **(Kanıt düzeyi A)**

Standart doz oral HRT genel olarak sağlıklı postmenopoz kadınların yaklaşık üçte birinde inme riskini artırabilir. **(Kanıt düzeyi B)**

Düşük doz HRT inme riskini artırmaz. **(Kanıt düzeyi C)**

Endometrium

Östrojene progesteron eklenmesi endometrium hiperplazisi ya da endometrium kanserinden koruyucudur. Tibolon endometrium hiperplazisi ya da kanserini uyarmaz. **(Kanıt düzeyi A)**

Kognitif fonksiyonlar

HRT 60 yaşından sonra kognitif fonksiyonları iyileştirmez. **(Kanıt düzeyi A)**

Cerrahi menopozlu hastalarda östrojen kısa dönemden fazla bir süre verbal hafızayı güçlendirir. **(Kanıt düzeyi B)**

65 yaş üzerinde östrojen kullanımı demans riskini artırır. **(Kanıt düzeyi B)**

Menopoz sonrası HRT muhtemelen orta yaş kognitif fonksiyonları üzerine önemli bir etki yapmaz. **(Kanıt düzeyi B)**

HRT kullanımına bağlı kognitif fonksiyonlarda düzelme menopozal semptomları bulunan kadınlarda daha belirgindir. **(Kanıt düzeyi C)**

Safra Kesesi Taşı

Östrojen ve progesteron safra kesesi taşı oluşumunu artırır. **(Kanıt düzeyi A)**

Standart doz HRT, transdermal östrojen ve düşük doz HRT rejimlerine göre daha yüksek sıklıkla safra kesesi taşına yol açar. **(Kanıt düzeyi C)**

Metabolizma

Östrojen +/- progesteron tip 2 DM gelişimini azaltır. HRT santral tip obeziteyi azaltır. **(Kanıt düzeyi B)**

Hayat kalitesi

HRT uyku düzeni, mood değişiklikleri gibi semptomlar üzerine olumlu etki gösterir. **(Kanıt düzeyi B)**

Mortalite

HRT 60 yaş öncesi ya da menopoz başlangıcından 10 yıl sonraki mortaliteyi %40 oranında azaltır. **(Kanıt düzeyi B)**

Koroner Kalp Hastalığı

Hayvan modeli çalışmaları, gözlemsel çalışmalar, kardiyovasküler hastalıkları ve aterosklerozu azaltığını göstermektedir. **(Kanıt düzeyi B)**

WHI çalışması, menopozdan sonra uzun süre geçmiş ileri yaştaki kadınlarda kardiyovasküler hastalık riski artmıştır ya da HRT nin yararı yoktur. **(Kanıt düzeyi B)**

Tibolon kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açmaz. **(Kanıt düzeyi B)**

Over Kanseri

Uzun dönem tek başına östrojen over kanseri için küçük bir riskle beraberdir. **(Kanıt düzeyi B)**

Hormon Tedavisi Alan Hastaların İzlemi:

- Meme Takibi: Mammografi ve meme ultrasonografisi.
- Karaciğer tetkikleri.
- Gerekirse kemik dansite ölçümleri 2 yılda bir yapılmalıdır.
- Tedaviye başladıktan sonra altı aydan itibaren olan kanamalarda ve endometrial kalınlık 5mm'den fazla ise rahim içi örnekleme yapılmalıdır.

Hormon tedavisi görmesi uygun olmayan hastalar

- Östrojene hassas tümörler,
- Meme kanseri,
- Endometrium kanseri,
- Malign Melanom,
- Tromboemboli bulunması veya geçirilmiş olması,
- Karaciğer tümörü ve fonksiyon bozukluklar.

KAYNAKLAR

1. Başaran A. Menopoz, Temel Kadın Hast ve Doğum Bilgisi 2. baskı, Ayhan A, Durukan T, Günalp S. Gunes Ktb. 2008.
2. Menopause and the perimenopausal transition, 6. ed. chapter 17. Sperof L., Glass R.H., Kase N.G.Lipincott Williams & Wilkins, 1999.
3. Postmenopausal hormone therapy, 6. ed. chapter 18. Sperof L., Glass R.H., Kase N.G.Lipincott Williams & Wilkins, 1999.
4. Feldman BM., Voda A.:The prevalence of hot flush and associated variables among perimenopausal women. Res. Nurs. Health 1985 8: 261
5. Brambilla DJ, McKinlay SM: A prospective study of factors affecting age at menopause. J.Clin, Epidem. 1989 42 1031-9
6. Amundsen DW, Dier CJ: The age of menopause in classical Greece and Rome. Hum. Biol 1970 42-79
7. Al-Azzawi F: Endocrinological aspects of Menopause. Br. Med. Bull. 1992 48: 262-75
8. Burger HG: Diagnostic role of FSH measurements during the menopausal transition and analysis of FSH estradiol inhibin. Eur. J. Endoc. 1994 130: 38-42
9. Hoe J, Macnaughton J., Bangah M: Perimenopausal patterns of gonadotropins, immunoreactive inhibin, estradiol and progesterone Maturites 1993 18:9-20
10. Macnaughton J. Bangah M etc. Age related changes in follicle stimulating hormone, LH, estradiol and immunoreactive inhibin Clin. Endoc. 1992 36 339-45
11. Schering AG: Hormon Replacement Therapy and the menopause 2002 D- 13342 Berlin
12. Rannevik G., etc.: A longitudinal study of perimenopausal transition Clin. Endoc. 1992 36 339
13. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and

- primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933–41.
14. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:564–80.
 15. Tuomikoski P, Ebert P, Groop PH, Haapalahti P, Hautamaäki H, Rönnback M, et al Evidence for a role of hot flushes in vascular function in recently postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2009;113:902–8.
 16. Welstein, L, Dement, W., Redington, D. et al. Insomnia in the San Francisco Bay area: A telephone survey, in: *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and long-term Evolution*, Guilleminault C. Lugaresi. E. (Eds). Raven Pres: New York 1983.73-85
 17. Karacan, I., Thomby, J., Anch, M. et al. Prevalence of sleep disturbances in a primarily urban Florida country. *Soc Sci Med* 1976, 10: 239-44
 18. Bixler, E., Kales, A., Soldatos. C, et al. Prevalence of sleep disorders in Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979.136:1257-562
 19. Zeitlhofer. J,Rieder, A.,Kapfhammer, G. et al. Zur Epidemiologie von Schlafstörungen in osterreich. *Wien Klin Wochenschr* 1994; 106(3):86-8.
 20. Hunter, M., Battersby, R, Whitehead, M. Relationships between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Maturitas* 1986,8217-28.
 21. Saletu, B., Brandsatter. N., Frey, Ret al Klinik von Schlafstörungen- Erfahrungen Ober 817 Patienten einer Schlafambulanz. *Wien Klin Wochenschr* 1997, 109(11):390-399.
 22. Lugaresi, E., Cirignotta, F. Zucconi, M, Good and poor sleepers: An epidemiological survey of San Marino population. In: *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology, and Long- Term Evolution*. Guilleminault, C., Lugaresi, E. (Eds.) Raven Pres: New York 1983.

23. Shaver, J.L, Zenk, S. N. Sleep disturbance in menopause. *J Women Health Gen Based Med* 2000, 9(2):109-18.
24. Antonijevic, JA, Stalla, G.K, Steiger A, Modulation of sleep electroencephalogram by estrogen replacement in post menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182(21):277-82.
25. Henderson VW. *Hormon therapy and the brain*. First edition Parthenon publishing NY 1999.
26. Studd JW., White Head Ml.: *The menopause*. Oxford Black well 1998
27. Leidy LE.: *Biological aspects of menopause across life span*. *Ann. Rew Antropol.* 1994 23 231.
28. Mckinlay SM: *The normal menopause transition*. *Maturitas* 1992 14: 103.
29. Falconer C., Ekman G.: *Changes in parauretral connective tissue at menopause*. *Maturitas* 1996 24:197.
30. Versi E., Cardozo L.: *Correlation of uretral physiology and skin collagen in post menopausal women*. *Br. J. Obs. Gynecol.* 1988 95:147.
31. Cardozo L.: *Role of estrogens in the treatment of female urinary incontinence*. *J. Am. Geriat. Soc.* 1990 38 3266.
32. Falconer C.: *Urogenital collagen turnover and HRT*. *Climacteric* vol 5 supp. 1p.9S 03-04 2002
33. Versi E., Cardozo L.: *Correlation of uretral physiology and skin collagen*. *Br. J. Obs. Gyne.* 1988 95:147
34. Baskin LS.: *Type III collagen decreases in normal fetal bovin development* *J. Urol* 1994 152:688
35. Persson K., Alm P.: *Coexistence of nitregic, peptidergic and acetylcholin estheras positive nerves in the pig lower urinary tract*. *J. Auton. Nevr. Syst.* 1995 52:225.
36. Smith P.: *Age changes in the female uretra*. *Br. J. Uro.* 1972 44: 667.

37. Lund C. The advanced years In. Rommey Gray Ed. Gynecology and Obstetrics. The health care of women Mcgraw Book Co 1975 p. 172.
38. Brinkat M.: A study of decreased skin collagen content in the post menopausal women Obs.Gyne. 1987 70: 840.
39. Brinkat M.: Sex hormones and collagen content. Br.M.j. 1983 287:1337.
40. Bolognia JJ.: Skin changes in menopause Maturitas 1989 11:295.
41. Creidi P.: Effect of conjugated estrogen cream on aging of facial skin. Maturitas 1994 19:211.
42. Schmidt JB.: Treatment of skin aging symptomps in peri menopausal women Maturitas 1992 20:25.
43. Brinkat M., Versi E.: Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimen of ER Obst. Gynne. 1987 70:123.
44. Horowitz M.: Cytokines and estrogens in Bone. Scie. 1993 260:626-7.
45. Kritz Silverstein D.: Early menopause. Am. J. Public Health 1993 83.
46. Oursler MJ.: Estrogen effects osteoblast and osteoclasts. Ann. Med. 1993 25: 361-371.
47. Sambrook p., Kelly P.: Bone mass and aging. Bailliere's Cli. Rheumatol. 1993 7: 445.
48. Schot LP.: Sex steroid osteoporosis. J. Steroid Biochem Mol Biol. 1990 37:167.
49. Tremolliaves FA.: Progesteron and promegaston stimulate hormon bone cell proliferation and IGF-2 production. Acta. Endoc. 1992 126:329.
50. Wei LL, Leach MW.: Evidence of progesteron receptors in human osteoblast cells. Biochem . Biophy Res Comm 1993 195:525.
51. Hormon Replacement Therapy Schering 2002 p.58.
52. Liel., Kraus S.: Evidence that estrogens modulate activity and increases the number of 1,25 de OH-Vit D

- receptors in osteoblast like cells *End.* 1992 130(5) 2597.
53. Scheneider H.P.G The view of the international Menopause Society on the Women's Health initiative *Climacteric* 2002:5:211.
 54. Genetic Drift Vol. 14 Spring 1997 Molecular genetic testing in mans Stream Medicine Venous thrombosis and Factor 5 (leiden) mutation.
 - 55- WHI. *JAMA* 2002 288.321.
 56. HERS *Circulation* 2002:105 1962.
 57. Canalis E, Hott M.: The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro *Bone* 1996 18:517.
 58. Hargrove J, Osteen KG: An alternative method of hormon replacement therapy using the natural sex steroids. *Infer. Anal Reproductive Med. Clinics of North American* Vol 6:4 1995.
 59. Bastevand A, de ligniers B: differential lipemic and hormonal responses to oral and parenteral 17b-estradiolin post menopausal women. *Am. J. Obst. Gynecol* 1983 147-77.
 60. de Ligniers B, Bastevand A, Biological effects of 17b-estradiol in post menopausal women. *J.Clin. Endoc. Metab* 1986 62:536.
 61. Marsh MS: Whitehead M: Management of the menopause *Br.Med. Bull.* 1992 48: 426.
 62. Robinson JA, Spelberg T: Mode of action at the cellular level with specific reference to bone cell *Estrogens Antiestrogens* 1977.5:43.
 63. Mattson IA, Christiansen C Clinical, equivalence of intranasal and 17b-estradiol for postmenopausal symptomps. *Am. J. Ob- Gyne* 182:3 547 (2000).
 64. Lowe. G: (1996) Coagulation. Fibrinolysis and HRT in *Estrogen deficiensis* Ed. Show Cornforth Parthenon 29-4.
 65. Cae C.Ridker Pm.Manson JE: (1977) Post menopausal HRT cardiovascular disease *Thromb. Haemos.* 78:770-80.

66. Kluff C. Lansink M: (1997) Effects of oral contraceptives on haemostasis variables *Thromb. Haemost* 78-80.
67. Upton V (1997) *Contraception in Women over 50 in: The Menopause* Ed. Shed J Whitehead MI. Oxford Blackwell Scien. Pub 289.
68. Bush TI, (1990) Cardioprotection by estrogens in women with and without risk factors Sixth international. Congress on menopause Bangkok 231.
69. Hamsten A. Blomback M (1986) Haemostatic function in myocardial infarction *Br. Heart J*.61:55-86.
70. Writing group for PEPi trial (1995) The post menopausal estrogen/progestin intervention trial *J. Am. Med. Ass.* 273:199-20.
71. Lindheim S.R.Presser S.Cetal (1993) a possible bimodel effect of estrogen on Insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin *Fertil Steril.* 60:664-7.
72. Goldsland I, Gangar K. Walton C (1993) insulin resistance. Secretion and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal HRT *Metabolism* 42:846-53.
73. Deklyn K. Buytaert P. Coppens M (1989) Carbohydrate metabolism during hormonal substitutional therapy *Maturitas* 11:235-42.
74. Spellacy W. Buhi W (1976) The effects of norgestrel on Carbohydrate and lipid metabolism *Am. J. Obst. Gynecol* 125.984-6.
75. Godsland I.Crook D. Simpson K (1990) Effects of different formulations of oral contraceptives on lipid and carbohydrate metabolism *N. Eng. J. Med.* 323:1375-81.
76. Larsson-Chon U. Tengtrom B (1969) GT and insulin response during continuous low dose OC treatment *ACTA Endoc.* 62:242-5.
77. Luotolo H. Pyorola T (1986) Effects of natural estrogen/progestagen substitution therapy on

- Carbohydrate and lipid metabolism in postmenopausal women *Maturitas* 8:245-6.
78. Boston Collaborative Drug Surveillance Program (19 surgically confirmed cases of gallbladder disease , venous Thromboembolism, breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy *New Eng. J. Med.* 1974 290:15-18.
 79. Stevenson J. C and Godsland: (1993) influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women *Atherosclerosis* 98;83,90.
 80. Nabulski AA, Folsom A.R, White: (1993) Association of Hrt with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women *N. Eng.J. Med.* 328 1069-75.
 81. Collins P. Beale C: The cardioprotective role of HRT. The Panthenon publishing group (1996) 12.13.
 82. Walsh B.W Schiff I: (1991) Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism and plasma lipoproteins *N. Eng. J. Med.* 325 1196-204.
 83. Barrett Connor E Wingard D. C Crigni MH (1989) Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in 1990' s *J. Am. Med. Ass.* 260 2095-100.
 84. Lobo RA (1991) Clinical review: 27 *J Clin. End. Metab.* 73 925-30.
 85. Walsh B.W. Schiff (1991) Effects of postmenopausal ERT on the concentrations of plasma lipoproteins *N. EngU. Med.* 325-1196.
 86. Enk L. Crona N. Etec (1986) Dose and duration effects of estradiol valerate on serum lipids *Horm. Metab:*1986 18:551-5.
 87. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med.* 1991;20:47– 63.
 88. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and*

- Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280:605– 613.
89. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321–333.)
 90. Santen RJ 2003 Risk of breast cancer with progestins: critical assessment of current data. *Steroids* 68: 953–964
 91. Dressing GE, Lange CA 2009 Integrated actions of progesterone receptor and cell cycle machinery regulate breast cancer cell proliferation. *Steroids* 74:573–576
 92. Lange CA 2004 Making sense of cross-talk between steroid hormone receptors and intracellular signaling pathways: who will have the last word? *Mol Endocrinol* 18:269–27.
 93. Katsuki Y, Shibulami Y, Aoki D: Dienogest, a Novel Synthetic Steroid overcomes hormon dependent cancer in different manner then progestins *Cancer Jan* 1997 79:1.
 94. Kato Y, Morismia T.: Growth regulation of sex steroid hormones in endometrial carcinoma transplanted in nude into mice *Human cell* 1991 4:165-70.
 95. Morisowa T, Kuvamoto H: Establishment and Chacterization of HEC 88 nu cell line from an adeno achantoma of uterine corpus *Hum. Cell* 1988 3: 326-7
 96. Krattenmacher R: Drospirenone, contraception 2000 62:29.
 97. Genant HK, Lucas J: Low dose estrified estrogen therapy *Arch. Intern Med* 1997 157:2609.
 98. Kupperman HS, Blatt MHG: Comprative clinical evaluation of estrogenic preperations by menopausal amenorrhead indices *J. Clin. Endoc. Metab.* 1953 13:688.

99. Green JG: Constructing a standart climacteric scala *Maturitas* 1998;29:25-31.
100. Samsio G.: Ultradose estradiol and NETA *Climacteric* Vol 8 suppl. 2 SS-02-03 2005.
101. Schoultz B., Lundström: Ultra dose estradiol and NETA *Climacteric* Vol 8 suppl. 2 SS-02-05 2005.
102. Gambacciani M., Cappagli B.: Ultra dose estradiol and NETA *Climacteric* Vol 8 suppl. 2 SS-02-05 2005.
103. Kenemans P, Speroff L. International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005;51:21–28.
104. de Gooyer ME, Kleyn GT, Smits KC, Ederveen AG, Verheul HA, Kloosterboer HJ. Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase. *Mol Cell Endocrinol* 2001;183: 55–62.
105. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson PO. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994;18:127–133.
106. Nappi RE, Ferdeghini F, Sampaolo P, Vaccaro P, De Leonardis C, Albani F, Salonia A, Polatti F. Clitoral circulation in postmenopausal women with sexual dysfunction: a pilot randomized study with hormone therapy. *Maturitas* 2006;55: 288–295.
107. Suzuki T, Sasano H, Andersson S, Mason JI. 3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase/delta5–4 α -isomerase activity associated with the human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 isoform. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 3669–3672.
108. de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WG, Verheul HA, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003;68: 21–30.
109. LISA study Nijland et al., 2008(Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Booss J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, Mulder RJ, Davis SR; LISA study investigators. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of

- a randomized active controlled trial. *J Sex Med* 2008;5: 646–656).
110. LIFT study Cummings et al., 2008 (Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708.)
 111. THEBES study Archer et al., 2007 (Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, den Hollander W, Stathopoulos V, Helmond FA. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 911–918.
 112. OPAL study Bots et al., 2006 (Bots ML, Evans GW, Riley W, McBride KH, Paskett ED, Helmond FA, Grobbee DE; OPAL Investigators. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness: the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone (OPAL) study. *Eur Heart J* 2006; 27:746–755).
 113. LIBERATE study Kenemans et al., 2009 (Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10: 135–146.
 114. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteston A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 465–75.
 115. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al. Breast cancer. *Lancet.* 2005;365:1451–67.
 116. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 1371–88.

117. Love RR, Cameron L, Connell BL, Leventhal H. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1991;151:1842–7.
118. Dignam JJ, Fisher B. Occurrence of stroke with tamoxifen in NSABP B-24. *Lancet.* 2000;355:848–9.
119. Evista (Raloxifene HCL) (Package insert). Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company, 2007.
120. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene; results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA.* 1999;282:637–45.
121. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis; four year results from a randomized clinical trial. *JAMA.* 1999;282:637–45
122. Siris E, Harris S, Eastell R, et al. Effects of raloxifene on the risk of non-vertebral fractures after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:896.
123. Cauley J, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene; 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2001; 65: 125–34.
124. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA.* 2006;295:2727–41.
125. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355:125–37
126. Johnston Jr CC, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipids in early

- postmenopausal women. 3-year data from two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Int Med.* 2000;160:3444–50.
127. Cummings S, Eckert S, Krueger K, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA.* 1999;281:2189–97.
 128. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol.* 1999;93: 558–65.
 129. Duvernoy CS, Kulkarni PM, Dowsett SA, et al. Vascular events in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial: incidence, patient characteristics, and effect of raloxifene. *Menopause.* 2005;12: 444–52.
 130. Goldstein SR, Johnson S, Watts NB, et al. Incidence of urinary incontinence in postmenopausal women treated with raloxifene or estrogen. *Menopause.* 2005;12: 160–4.
 131. Waetjen LE, Brown JS, Modelska K, et al. Effect of raloxifene on urinary incontinence; a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2004;103:261–6.
 132. Stenvinkel P. Lonngurst F (1999) Molecular studies of leptin *Nephrol Dial Transpl.* 14: 1103-12
 133. Haynes WWG. Morgan DA (1997) Receptor mediated regional sympathetic nerve action by leptin *J. Invest* 100:270-278
 134. Stenvinkel P. (2000) Leptin and blood pressure *Nephrol Dial Transpl.* 15: 115-7
 135. Stenvinkel P. Lonugvist F (1990) Molecular studies of leptin. *Nephrol Dial Transpl.* 14: 1103-1112
 136. Hassager Christiansen C (1989) Estrogen/ gestagen therapy changes soft tissue body composition in postmenopausal woman *metabolism* 38: 662-3
 137. Haines CJ, Farrell E. Menopause management: a cardiovascular risk-based approach. *Climacteric.* 2010 Aug;13(4):328-39.
 138. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone

- replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010 Nov;67(3):227-32.
139. Tan D, Haines CJ, Limpaphayom KK, Holinka CF, AusmanasMK. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with three doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal Asian women from 11 countries: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005;52:35–51
140. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas*. 2008 Jan 20;59(1):2-6. Epub 2007 Dec 3. 141- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38.
142. Benson S. Hormone replacement therapy and Alzheimer's disease: an update on the issues. *Health Care Women Int*. 1999 Nov-Dec;20(6):619-38.
143. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Coker LH, Granek IA, Hogan P, Ockene JK, Shumaker SA; Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May;91(5):1802-10.
144. Sano M, Jacobs D, Andrews H, Bell K, Graff-Radford N, Lucas J, Rabins P, Bolla K, Tsai WY, Cross P, Andrews K, Costa R, Xiaodong Luo. A multi-center, randomized, double blind placebo-controlled trial of estrogens to prevent Alzheimer's disease and loss of memory in women: design and baseline characteristics. *Clin Trials*. 2008;5(5):523-33.
145. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FA. Hormone replacement therapy to maintain cognitive

- function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD003799.
146. Bluming AZ, Tavis C. Hormone replacement therapy: real concerns and false alarms. *Cancer J*. 2009 Mar-Apr;15(2):93-104. Review. Erratum in: *Cancer J*. 2009 May-Jun;15(3):262.
 147. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010 Jun 3;340:c2519.
 148. Richard J. Santen, D. Craig Allred, Stacy P. Ardoin, David F. Archer, Norman Boyd, et al, Executive Summary: Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2010, 95 (Suppl 1):S1–S66.

MENOPOZ ve MEME

Uzm. Dr. Mete ERGENOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

GİRİŞ

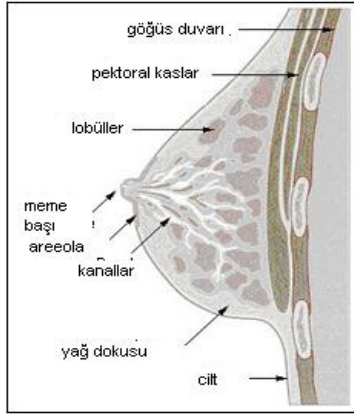
Menopozda kadınların en önemli sağlık problemlerinden birisi memeye ait kötü huylu tümörlerdir. Meme kanseri en sık menopozdaki kadın grubunda görülürken aynı zamanda bu grupta en sık ölümle sonuçlanan kanser türüdür. Ancak son 20 yıl içerisinde erken tanının öneminin anlaşılması ve bu yönde tarama programları uygulanması nedeniyle meme kanserine bağlı ölümlerde artış izlenmemektedir. Ülkemizde ise meme kanseri taraması için yurt geneline yayılmış bir tarama programı olmaması nedeni ile tarama bireysel çabalara sınırlı kalmaktadır.

Bu bölümde öncelikle normal meme dokusunun menopoz öncesi ve sonrası yapısı, meme dokusunda izlenen iyi ve kötü huylu kitleler ve bu kitlelerin tanı ve tedavi yöntemleri sırası ile değerlendirilecektir. Ayrıca menopozda kullanılan hormon tedavisinin meme üzerine olan etkileri son değişiklikler ışığında tartışılacaktır.

1. Normal Meme Dokusu

Meme toraksın her iki tarafında ikinci ve altıncı kostaları arasında yer alan yağ dokusu, süt bezleri ve fibroz dokuları içeren bir organdır. Meme dokusunu besleyen vasküler sistem ve lenfatik sistem malign tümörlerin yayılımı açısından önem taşır. Beslenmesi hem aksiler bölgeden kaynaklanan damarlar hem de torakstan köken alan damarlar tarafından sağlanmaktadır. Ayrıca bu damar sistemleri vasıtası ile her iki meme birbiri ile bağlantı halindedir.

Asıl görevleri süt üretimi olan memeler her biri bir oda olarak düşünebileceğimiz 10 ile 20 lobdan oluşmaktadır. Her lob bir meme kanalı ile başlayıp ağacın dallarına benzer şekilde dağılan kanallar ve ucunda lobül olarak isimlendirilen yapıların olduğu bir oluşumdur. Her lobda yaklaşık 40 adet lobül mevcut olup bu lobüllerin içinde yer alan asinilerde üretilen süt kanallar vasıtası ile meme başına iletilir (Şekil-1).



Şekil-1. Normal meme dokusu.

Meme gelişimi üzerine vücudun çeşitli bölgelerinden salınan birçok hormon etki göstermektedir. Meme dokusundaki süt kanallarının gelişmesi 4 ile 6 yaşlarında başlar ve ergenliğe gelindiğinde gelişim süreci sonlanmış olur. Ergenlikten menopoza kadar süren reproduktif evrede her menstürel siklusta (iki adedin arasındaki süre) meme dokusu overlerden salınan östrojen ve progesteron hormonları ile etkileşerek değişiklikler göstermektedir. Bu süreçte memeyi besleyen damarlarda da meme dokusundaki etkileşim gibi bazı değişiklikler olmakta ve buna bağlı olarak özellikle mestürasyon öncesi memelerde şişkinlik ve ağrı hissi oluşmaktadır.

2. Menopozda Meme Dokusu

Yaklaşık 35 yaşlardan sonra over fonksiyonlarında yavaş yavaş azalma olmasına bağlı olarak östrojen ve progesteron hormon seviyelerinde de dalgalanmalar ortaya çıkar. 40 yaşından sonra ise bu hormonal değişiklikler hızlanırken buna dokulardaki değişiklikler de eşlik ederler. Öncelikle memede cilt altında yer alan adipoz dokuda kayıp meydana gelirken bunu süt bezleri ve fibröz dokulardaki bozulmalar eşlik eder. Bu değişikliklerin sonucu olarak memede sarkma ve meme başında renk açılması başlar ve menopoz ile birlikte meme dokusu sadece adipoz dokudan oluşan bir doku halini alır. Bu gidiş hat menopozda giriş evresinde veya menopozda hormon replasman tedavisi alan hastalarda duratlatılabilmekte ve hatta kısmen geriye döndürülebilmektedir. Benzer durum obezitenin eşlik ettiği menopozdaki kadınlar içinde geçerlidir. Bunlardaki değişiklikleri durduran hormonun kaynağı ise adipoz dokudur (1, 2).

3. Memenin İyi Huylu Hastalıkları

İyi huylu meme hastalıklarının sıklığı genellikle yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir iken çoğunlukla 35 ile 55 yaşları arasında izlenmektedir. Bu yaş aralığında meme dokusu hem overlerin salgıladıkları hormonların etkisi altında hem de yukarıda bahsedilen dokulardaki bozulma süreci içerisinde. Bu yüzden memenin iyi huylu hastalıkları en sık bu evrede izlenirken menopoz ile birlikte hormonların etkisinin ortadan kalması ile bu hastalıkların sıklığı birden azalmaktadır.

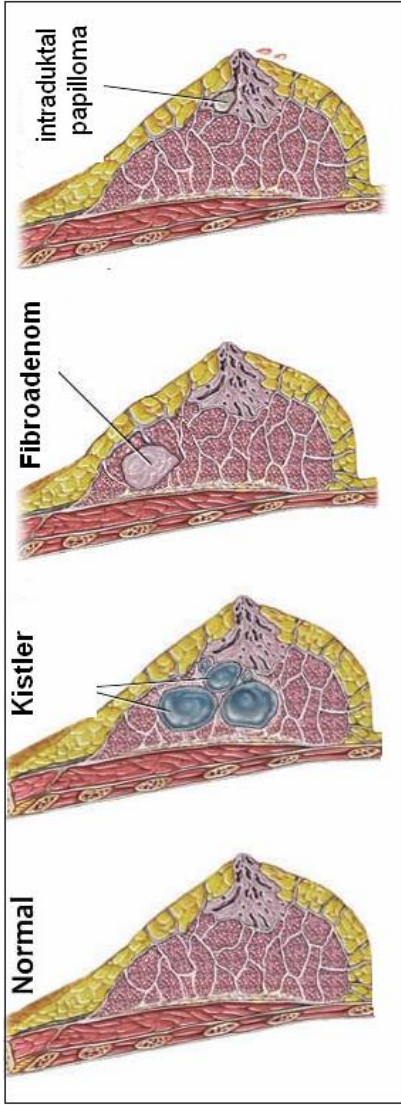
3.1. Fibrokistik hastalık

Fibrokistik hastalık veya değişiklikler kadınların yaklaşık %50-70'inde izlenen iyi huylu bir meme hastalığıdır. Reprodüktif evredeki bir kadında hormonların etkisi ile meme bezlerinde salgılanan az miktardaki sıvı yine meme bezi kanallarından emilmektedir. Ancak bu emilim sürecinde gelişen bir bozukluk bu sıvının kanallarda birikmesine bağlı olarak kistik oluşumlara sebep olmaktadır. Bu kistlerin boyutları 1-2 mm veya daha büyük boyutlarda olabilirler. Bu kistler kadınlarda günlük hayatta memelerde büyüme, hassasiyet, ağrı, yeşil renkli meme başı akıntısı ve memede palpasyon ile düzensizlik hissi oluşumuna sebep olmaktadır. Hastalığın bulguları tipik olmakla beraber tanı koymak için uygulanan mamografi ve meme ultrasonografisi tek başlarına yeterli olmamaları bir yana bu değişiklikler varlığında eşlik eden kötü huylu tümörlerin tanısını dahi zorlaştırmaktadır. Bu yüzden tanı amacı ile genellikle ince iğne aspirasyonu ile kist içeriği alınarak sitolojik inceleme

yapılmalıdır. Ancak hastalığın hormon etkisinin ortadan kalktığı menopoza evresinde radyolojik bulguların gerilemesi nedeni ile bu dönemde değerlendirme daha kolay yapılmaktadır. Fibrokistik değişikliklerin sebebi eğer hiperplazi olduğu ortaya koyulabilirse bu hasta grubunda -ki bu tüm fibrokistik hastalık tanısı koyulanların %30'unu temsil eder- memeye ait malign tümör gelişme riski 1.5-2 kat artmaktadır. Kesin tedavisi yoktur ancak şikayetlere dair çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Bunlar hormonal yöntemler yanında diyet ve ısı uygulaması gibi fiziksel yöntemlerde içirirler.

3.2. Fibroadenom

Fibroadenom memede en sık izlenen benign tümördür. Genel olarak her yaş grubunda izlenebilir de 25-35 yaşları arası en sık izlendiği aralıktır. Hastalar genellikle ele gelen düzgün sınırlı etraf dokusundan bağımsız hareket edebilen ağrısız kitle varlığı ile hekime başvururlar (Şekil-2). Fibroadenomlar genel olarak benign tümörler olarak bilinirlerse de tümörlerin %0.1-0.3'ünde malign potansiyel mevcuttur. Tanısı genellikle muayene sonrası mamografi veya meme ultrasonografisi ile değerlendirilerek koyulabilir. Kesin tanı ince iğne biyopsisi ile veya eksizyonel biyopsi ile alınan dokuların patolojik incelemesi sonrasında koyulur. Biyopside amaç kitlenin malign bir tümör olmadığını göstermektir. Kimi hekimler biyopsi almadan olguların takibini yeterli görürlerken cerrahi uygulanarak yapılan eksizyonel biyopside aynı zamanda tedavide yapılmış olur. Diğer bir tedavi yöntemi ise biyopsisi yapılan tümörlerde ultrasonografi eşliğinde uygulanan kriyoterapidir.



Şekil-2. Normal meme ile memedeki benign tümöral oluşumlar lokalizasyonları ile izlenmektedir.

3.3. Intraduktal Papilloma

Papilloma memenin süt bezlerinden kaynaklanan benign bir tümördür. Bu tümörlerin %80'i meme başından berrak ya da kanlı akıntı gelmesi nedeni ile hekime başvururlar (şekil-2). Çok küçük bir kısmı kitle şikayeti başvururlar. Tanıda muayene dışında meme ultrasonografisi ve süt kanallarının radyopak uygulaması ile görünür hal almasını sağlayan galaktogram yardımcı olur. Kesin tanı ve malignensiden ekarte etmek amacı ile eksizyonel biyopsi alınması önerilmektedir. Papillomalar da eksizyonel biyopsi aynı zamanda tedavi yöntemidir. Erken yaşta ortaya çıkan birden fazla tümörün olduğu, ailede öyküsünde malign tümörü olanlar ve biyopside anormal hücreler izlenen hastalarda malignensi riski daha yüksektir.

3.4. Phylloid Tümör

Diğer adı sarkoma phylloides olan tümör tüm meme tümörlerinin %0.5'ini oluşturur iken bu tümör tespit edilen hastalarda kitlelerin %60-70'i benign, %25-30'u malign ve %5'i ise metastatik olarak bulunur. En sık 40-50 yaş aralığında menoz öncesi izlenir. Hastalar hızlı büyüyen memede kitle şikayeti ile başvururlar (3). Tanı ve tedavisi geniş eksizyondur. Radyoterapi ve kemoterapinin tedavide etkinliği yoktur.

3.5. Lipomlar

Lipomlar her yaş grubunda ve her dokuda yer alabilen yağ dokusu içeren ve cilt ile kas dokusu arasında yer alan benign yapıda bir tümördür. Hastalar ele gelen genellikle etraf dokudan bağımsız hareket eden ve ağrı oluşturmayan yumuşak kitle şikayeti ile başvururlar. Meme ultrasonografisinde tanınmasına rağmen

kesin tanı biyopsi ile koyulur. Tedavisi zorunlu olmakla beraber cerrahi olarak çıkartılması kötü huylu tümörlerin ekarte edilmesi açısından uygun yöntemdir.

3.6. Memenin Kötü Huylu Hastalıkları

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olup 40 ile 60 yaşları arasındaki kadınlarda başta gelen ölüm sebebidir. Amerika Birleşik devletlerinde 80 yaşındaki her 8 kadından birinde yaşamının bir evresinde meme kanseri olacaktır. Bu oranın ülkemizde de benzer olduğu ifade edilmektedir. Meme kanserinde asıl problem çoğunlukla süt salgılayan bezlerde daha az oranda da memedeki diğer dokulardaki hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması ve diğer dokulara yayılmasından kaynaklanmaktadır. Bu kontrolsüz hücresel üremeyi tetikleyen çeşitli faktörler mevcut iken hastaların %10'unda bu anne veya babadan geçen bazı değişikliğe uğramış genlerin (BRCA-1 ve BRCA-2) varlığında risk artmaktadır (4). Meme kanseri için yapılan çalışmalarda ilk hücredeki kansere sebep olan değişiklikten sonra ele gelen kitle haline dönüşmesi için geçen sürenin yaklaşık 10 yıl olduğu bulunmuştur. Yine ABD'de 1999 yılından 2006 yılına kadar geçen süreçte her yılbaşına tespit edilen meme kanseri hastası %2 oranında azalırken, 2010 yılında meme kanserinden ölüm sayısı son on yılda giderek azalarak 39.840 adet olması beklenmektedir. Hasta sayısının azalmasında son 10 yılda hormon kullanımının azalması etkin olduğu iddia edilirken ölüm oranlarındaki azalmanın da hastalığın erken evrede tespit edilmesi ve etkili tarama programları olduğu ifade edilmektedir (5).

3.7. Meme Kanseri İçin Risk Faktörleri

Meme kanseri olma riskini arttıran faktörlerin bir kısmı kişilerin imkanları dahilinde değiştirebileceği unsurlar iken bir kısmı da değiştirilemeyen unsurlardır. Değiştirilemeyen unsurlar öncelikle cinsiyet ve yaştır. Kadın olmak meme kanseri için en önemli risk faktörüdür çünkü erkeklerdeki meme kanseri sayısı tüm meme kanseri hastalarının %1'den azını oluşturmaktadır. Yaşın önemini vurgulamak içinse 30 yaş ile 39 yaş arasındaki meme kanseri olma riskinin 233 kadında bir iken 60'lı yaşlarda bu oranın 27 kadında bire yükselmesini değerlendirmek yeterlidir. Bunların dışında aile meme kanseri hastaları varlığı, erken yaşta adet başlaması, geç menopoz gibi östrojen hormonuna maruziyetin uzadığı durumlar da değiştirilemeyen faktörlerdir. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında ise en önemlileri aşırı kilo, et ve yağ ağırlıklı beslenme alışkanlıkları, alkol ve sigara kullanımı, ileri yaşta doğum ve kısa emzirme periyodu ve bıraktıktan sonraki on yıl içinde doğum kontrol hapları yer almaktadır (6).

Menopozda hormon tedavisinin meme kanseri üzerine etkileri menopoz tedavisindeki son on yılın en önemli değişikliğidir. Son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalara dayanarak elde edilen bilgilere göre:

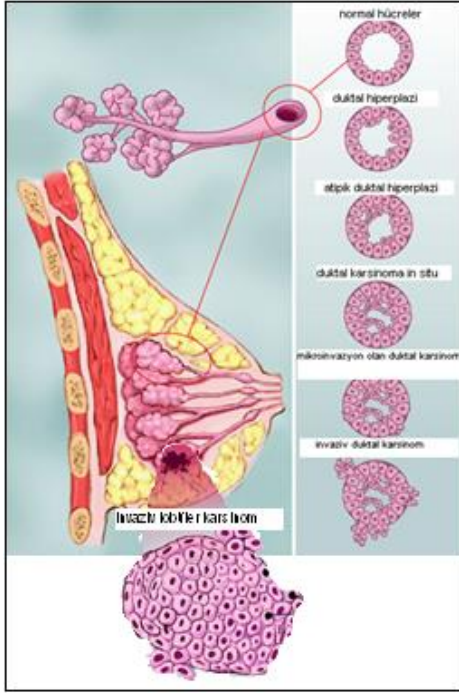
- Hormon tedavisinin meme kanseri riski ileri yaşta menopoza girmenin getirdiği risk ile benzer olduğu,
- Hormon tedavisinin sonlandırılması ardından meme kanser riskinin hızla düştüğü ve 5 yılın sonunda hiç kullanmayan ile aynı riske sahip olduğu,
- Uzun süreli hormon kullanılan hastalarda meme kanser riski özellikle zayıf hastalarda daha fazla olduğu,

-50 yaşından önce menopoza girmesi nedeni ile hormon tedavisi başlanan hastalarda meme kanser riskinde artış olmadığı,

-Genellikle rahimi alınan hastalara uygulanan tek başına östrojen hormonu içeren tedavilerin hem östrojen hem de progesteron içeren tedavilerin aksine meme kanseri riskini arttırmadığı ifade edilmiştir(7).

3.8. Meme Kanser Tipleri

Meme kanserleri öncelikle buldukları dokudaki sınırları aşıp aşmamasına göre ikiye ayrılırlar. Bunlardan sınırları aşmayan tipine **in situ** eki eklenirken sınırı aşıp diğer yayılıma başlamış tipe de **invaziv** eki eklenerek tarif edilir (Şekil-3). Bunun dışında diğer bir sınıflandırma özelliği de kanserin kaynaklandığı doku tipine göre olup buna göre de genel olarak **duktal (süt kanalına ait)** ve lobüler (**süt salgılayan bezlerden**) olarak ikiye ayrılır. Bu iki tip tüm meme kanser tiplerinin yaklaşık %85-95'ini içermektedir (5).



Şekil-2. Meme kanserinin gelişim evreleri.

Tablo-1. Meme kanserinde histolojik sınıflandırma*

Karsinoma	Tipi Belirtilmeyen
Duktal	İntraduktal (insitu)
	Intraduktal komponenti ağırlıklı olan invaziv
	İnvaziv
	Komodo
	İnflamatuvar
	Medüller eşlik eden lenfositik infiltrat
	Müsinöz
	Papiller
	Skiröz
	Tübüler
	Diğerleri
Lobüler	İn sitü
	İn sitü komponenti ağırlıklı invaziv
	İnvaziv
Meme başı	Paget hastalığı
	İntraduktal karsinoma ile paget hastalığı
	İnvaziv duktal karsinoma ile paget hastalığı
Diğerleri	Undiferansiye karsinoma

*AJCC Cancer Staging Manual.7 th ed NY Springer.

3.9. Meme Kanserinde Şikayet ve Bulgular

Meme kanseri tanısı koyulan birçok hasta geriye dönülerek değerlendirildiğinde hiçbir şikayeti olmadan sadece rutin mamografi (memenin röntgen filmi) değerlendirmesinde şüphe duyulması üzerine yapılan ileri değerlendirmeler sonucunda tanı koyulduğu izlenmiştir. Bu da hastaların bir kısmında hastalığın belli bir evreye kadar şikayet oluşturmadan ilerleyebileceğini göstermektedir. Bu hastalar dışında meme kanserine özgün olmamakla beraber şikayet olarak bildirildiğinde meme kanseri açısından değerlendirilmesi ihtiyacı duyulan bazı şikayetler şunlardır:

- Memenin bir kısmının veya tamamının şişmesi,
- Deride tahriş ve çökme,
- Meme ağrısı,
- Meme başından akıntı, ağrı veya içeri dönmesi,
- Meme veya meme başına ait deride renk değişiklikleri ve kalınlaşma,
- Memede ve koltuk altında ele gelen genellikle etraf dokudan ayrılması zor, ağrısız kitle.

3.10. Meme Kanserinde Tanı

Yukarıda sıralanmış olan şikayetleri olan kadınlar veya rutin mamografik değerlendirmede şüpheli lezyonları olan hastalara kesin tanı amacı ile bir dizi işlem uygulanır. Bu işlemler tanısal mamografi, ultrasonografi, magnetik rezonans görüntüleme (MR) gibi radyolojik incelemeler ve ince iğne biyopsisi, insizyonel veya eksizyonel biyopsi gibi cerrahi uygulamaları içerebilmektedir. Ayrıca tanısı koyulmuş hastalarda yayılımın değerlendirilmesi amacı ile bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi, pozitron emis-

yon tomografisi (PET) gibi radyolojik değerlendirmeler yapılabilir.

Hastalığın taranmasında rutin olarak mamografi kullanılmaktadır. Mamografinin 40 yaşın üzerindeki tüm kadınlarda 1 yıllık aralıklar ile değerlendirilmesi ve mümkün ise bir yıl önceki mamografi ile kıyaslanması birçok kuruluş tarafından önerilmektedir. Gelişen teknolojik imkanlar dahilinde klasik tarama amaçlı mamografiler yerlerini yavaş yavaş dijital mamografilere ve bunlara eşlik eden bilgisayar destekli değerlendirme sistemlerine terk etmektedir. Bu sayede doğru tanı koyma imkanları artmaktadır. Mamografinin sınırlı kaldığı tarama hastaları ki genellikle bu grup 40 yaş altında meme dokusu yoğun, yağ dokusundan fakir memelere sahip hastalarda taramaya yardımcı olmak amacı ile ultrasonografi kullanılabilir. Ultrasonografi ayrıca şüpheli lezyonu olan hastalarda lezyonun içeriğinin (katı veya sıvı) aydınlatılmasında yardımcı olurken biyopsi basamağında da işlemi kolaylaştırmaktadır. Kalıtsal meme kanseri riski olan kadınlarda (BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonu olanlar) tarama amacı ile yıllık olarak magnetik rezonans görüntüleme kullanılması önerilmektedir. (Tablo-2)'de meme kanserinde tanı amacı ile kullanılan radyolojik yöntemler ve etkinlikleri özetlenmektedir (8).

Tablo-2. Memenin değerlendirmesinde kullanılan yöntemler ve etkinlikleri.

Modalite	Sensivite	Spesivite	(+) prediktif değer	Endikasyon
Mamografi	63-95% (>95% palpabl, 50% nonpalpabl, 83-92% 50 yaşından yaşıli kadınlarda) (yoğun memelerde 35%'e duser)	14-90% (90% palpabl)	10-50% (94% palpabl)	35 yaşıin uzerinde semptomatik hastaların ilk değerlendirmesi için; tarama amağli; mikrokalsifikasyonun değerlendirilmesi için
Ultrasonografi	68-97% (palpabl)	74-94% (palpabl)	92% (palpabl)	35 yaşıin altındaki kadınlarda palpabl lezyonlarda ilk değerlendirme amaci ile
MRI	86-100%	21-97% (<40% primer kanser)	52%	Skarlı memelerde, implant varlığında, multifokal lezyonlarda ve memenin korunması planlanan borderline lezyonlarda; yuksek riskli kadınlarn taranmasında
Skintigrafi	76-95% (palpabl) 52-91% (nonpalpabl)	62-94% (94% nonpalpabl)	70-83% (83% palpabl, 79% nonpalpabl)	Bir santimetreden ufak lezyonlar ve aksillanın değerlendirilmesi; ilaç direncinin değerlendirilmesi
Pozitron emisyon tomografi (PET)	96% (90% aksiller metastaz)	100%		Aksillanın değerlendirilmesi, skarlı memeler ve multifokal lezyonlar

Biyopsi ile meme kanseri tanısı koyulan hastalar hastalığın yayılımına göre evrelemeye tabi tutulurlar bu evreleme hem tedavi çeşidini belirlemede hem de hastalık sonrası yaşam süresini ön görmede yardımcı olmaktadır. Bu değerlendirme için en sık kullanılan sistem TNM (tümör, nod, metastaz) klasifikasyonudur (9).

Tablo-3. Primer Tümör*

TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör hakkında kanıt yok.
Tis	Karsinoma in sitü
Tis (DCIS)	DCIS (duktal karsinoma in sitü)
Tis (LCIS)	LCIS (lobüler karsinoma in sitü)
Tis (Paget)	Meme başının paget hastalığı
T1	Tümör ≤20 mm en büyük boyutu ile
T1mi	Tümör ≤1 mm en büyük boyutu ile.
T1a	Tümör >1 mm fakat ≤5 mm en büyük boyutu ile.
T1b	Tümör >5 mm fakat ≤10 mm en büyük boyutu ile n.
T1c	Tümör >10 mm fakat ≤20 mm en büyük boyutu ile
T2	Tümör >20 mm fakat ≤50 mm en büyük boyutu ile.
T3	Tümör >50 mm en büyük boyutu ile.
T4	Tümör boyutundan bağımsız olarak göğüs duvarı ve/veya cilde uzanım
T4a	Göğüs duvarına uzanım sadece pektoral kas adhezyonu ve invazyonu dahil değil
T4b	İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamaksızın deride ödem, tek taraflı satelit nodüller ve/veya ülserasyon
T4c	Hem T4a hem de T4b.
T4d	İnflamatuvar karsinoma.

*AJCC Cancer Staging Manual.7 th ed NY Springer

Tablo-4. Rejyonel lenf nodları* (N).

NX	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	Mobil ipsilateral evre I, II aksiler lenf nodlarına metastaz.
N2	Klinik olarak fiske olan ipsilateral evre I, II aksiler lenf nodlarına metastaz.
	veya Klinik olarak kanıtlanabilen aksiler lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammary lenf nodlarına metastaz.
N2a	Birbirlerine fiske ipsilateral evre I, II aksiler lenf nodlarına metastaz.
N2b	Klinik olarak kanıtlanabilen evre I, II aksiler lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammary lenf nodlarına metastaz.
N3	Evre I, II aksiler lenf nodu tutulumu varlığında/yokluğunda ipsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı.
	veya
	Klinik olarak kanıtlanabilen evre I, II aksiler lenf nodu metastazı varlığında klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammary lenf nodlarına metastaz.
	veya
	Aksiler veya internal mammary lenf nodu tutulumu eşliğinde veya eşlik etmeksizin ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı.
N3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodunda metastazlar
N3b	İpsilateral internal mammary lenf nodları ve aksiler lenf nodlarında metastaz
N3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

*AJCC Cancer Staging Manual.7 th ed NY Springer.

Tablo-5. Uzak Metastaz* (M).

M0	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz bulgusu yok.
cM0(i+)	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz bulgusu yok fakat hastada metastaz semptom ve bulguları olmaksızın moleküler veya mikroskopik olarak tespit edilen tümör hücrelerine ait depositlerin dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer rejonel olmayan 0.2 mm'den ufak nodal dokular da bulunması
M1	Klinik, Histolojik ve/veya radyolojik olarak kanıtlanabilen uzak metastazın varlığı

*AJCC Cancer Staging Manual.7 th ed NY Springer.

Tablo-6. Anatomik evre/Prognostik Gruplar*

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 ^b	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 ^b	N1mi	M0
IIA	T0	N1 ^c	M0
	T1 ^b	N1 ^c	M0
IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 ^b	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	Herhangi T	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

*AJCC Cancer Staging Manual.7 th ed NY Springer

3.11. Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanserinde asıl tedavi cerrahi operasyondur. Cerrahi operasyon hastalığın tutulumuna göre sadece kitlenin çıkartılıp memenin bütünlüğünün korunduğu operasyonlardan meme dokusu yanında pektoral kasları ve aksiller ile torakal lenf bezlerinin alındığı geniş cerrahi girişimlere kadar değişkenlik gösterir. Değişen boyutlardaki kanser cerrahisi sonrası uygun hastalarda vücudun diğer kısımlarından alınan dokular ya da sentetik materyaller ile kozmetik amaçlı meme oluşturulması da tedavinin bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi tedavi dışında meme kanseri hastalarına ihtiyaca göre operasyon öncesi veya sonrasında kanser hücrelerinin öldürülmesi veya durdurulması amacı ile ilaç veya radyasyon tedavisi uygulanabilmektedir. Bu tedaviler dışında hastaların takip süreci içerisinde hastalığın tekrar ortaya çıkmasını engellemek amacı ile özellikle östrojen hormonuna hassas hücreler içeren meme kanser olgularında 5 yıl süren hormon tedavisi uygulanabilir. Ancak bu hormon tedavisi menopozda uygulanan hormon tedavisi ile karıştırılmamalıdır. Meme kanser hastalarında uygulanan adjuvan tedavi de denilen hormon tedavisinde menopoz tedavisinin aksine östrojen miktarı azaltılmaya çalışılır.

Yukarıda kısaca anlatılan ve rutin uygulamada olan 5 ana tedavi prosedürü (cerrahi, radyasyon tedavisi, kemoterapi, hormon tedavisi ve hedefli tedavi) alt başlıklara altında endikasyonları ile birlikte özetlenecektir (10).

3.11.1. Cerrahi Tedaviler

Bu tedavi modalitesinde kanserli dokuları içeren meme ve ilişkili dokular cerrahi olarak eksize edilmektedir. Cerrahi prosedürler içerisinde meme koruyucu cerrahi yöntemler ile meme dokusu korunarak sadece tümörün eksizyonunu içeren prosedürler yer almaktadır. Bunlardan **lumpektomi** ile kastedilen az miktardaki sağlam doku ile birlikte tümörün eksizyonu iken **parsiyal mastektomi de** tümör ile beraberinde memenin bir kısmının alındığı cerrahi prosedür kastedilmektedir. Bu meme koruyucu prosedürlere özellikle aksiler lenf nodu örneklemeleride eşlik edebilir. **Total mastektomi ya da basit mastektomi** olarak bilinen prosedürde tümör dokusu ile birlikte meme dokusunda alınmaktadır. Lenf nodu değerlendirmesi amacı ile yapılan cerrahi prosedür işleminden bağımsız olarak yapılmaktadır. **Modifiye radikal mastektomide** uygulanan cerrahi operasyonun sınırları meme dokusu, aksiler lenf nodu ve altta yatan göğüs kaslarının bir kısmına kadar genişleyebilmektedir. **Radikal mastektomide** ise ek olarak tüm göğüs duvarına yerleşen kas dokuları da eksize edilmektedir. Bu cerrahi prosedürlere ek olarak olgulara gereğinde yukarıda ifade edilen diğer 4 tedavi modalitelerinde biri veya birkaçı eklenebilmektedir.

3.11.2. Radyasyon tedavisi

Bu tedavi modalitesinde malign hücrelerin ortadan kaldırılması amacı ile ya yüksek enerji içeren X ışınları yada farklı türlerdeki radyoaktif maddeler kullanılmaktadır. Uygulama yöntemlerine göre değerlendirildiğinde iki ayrı tipi mevcuttur. Birincisi eksternal olarak

bilinen radyoaktif ışınların vücudun dışından hedefe yönlendirilmesi ile uygulanan prosedür iken ikinci yöntem internal radyoterapi olarak bilinen hedefteki tümör hücrelerine veya yakınına invaziv yöntemler uygulanarak ulaştırılması ve buraya ışın tedavisinin verilmesini içeren prosedürlerdir.

3.11.3. Kemoterapi

Bu prosedürde çeşitli uygulama yolları ile tümör hücrelerine ulaştırılan kimyasal maddeler ile tümör hücrelerinin çoğalmaları veya öldürülmelerini içeren tedavi modaliteleri yer almaktadır. Uygulamalar beyin omurilik sıvısına, abdominal boşluğa gibi lokalize alanlara olabileceği gibi intravenöz uygulamalar ile sisteme yayılan tedavi yöntemleri mevcuttur.

3.11.4. Hormon Tedavisi

Bu prosedürde malign tümörün gelişmesinde etkin olduğu düşünülen hormonların etkinliğini ortadan kaldıran yöntemler söz konusudur. Yapılan değerlendirmeler sonucunda çeşitli hormonlara ait reseptörlere sahip tümör dokuları gösterilir ise bu hormonların salınımını veya hücre üzerine bağlanmasını engelleyerek tümör dokusu üzerine hormonların etkileri ortadan kaldırılarak tedavi planlanabilir. Östrojene ait reseptörler içeren meme kanseri olgularında bu hormonun kanser hücreleri üzerine ait büyüme etkisi tamoksifen veya aromataz inhibitörleri gibi ilaçlar kullanılarak ortadan kaldırılmaktadır. Tamoksifen özellikle erken evre meme kanserlerinde ve metastatik hastalığın mevcudiyetinde 5 yıla varan sürelerde kullanılırken eşlik edebilecek endometrial malignansiler açısından yıllık jinekolojik kontrollere çağırılma-

lıdır. Aromataz inhibitöleri ise erken evrede kullanılarak tamoksifen alternatifini olarak kullanılabilirliği açısından da değerlendirilmektedir.

3.11.5. Hedefli Tedaviler

Bu tedavi modalitesi normal hücrelere zarar vermezsiniz sadece spesifik kanser hücrelerini hedef alarak bunların hasarlanmasını ön gören bir uygulamadır. cancer cells without harming normal cells. Günümüzde bu tedavi modalitesinde meme kanseri için en sık kullanılan araçlar monoklonal antikolar ile tirozin kinaz inhibitörleridir. Monoklonal antikolar in vitro ortamda immün sistem hücreleri tarafından üretilmekte olup bunlar kanser hücrelerinin tanınmasında ya da bu hücrelerin gelişimini sağlayan olağan maddelerin belirlenmesinde rol alırken aynı zamanda tek başlarına veya bağlanılan ilaçlar ile bu kanser hücrelerinin yok edilmesinde, büyümesinin durdurulmasında veya yayılmasının engellenmesinde kullanılabilirler. Monoklonal antikolar ile tedavi kemoterapi ile birlikte kullanılabilir. Trastuzumab (herceptin) meme kanser hücrelerine büyümeye ait sinyaller gönderen büyüme faktörü proteininin olan HER2 'nin etkilerini bloke eden monoklonal antikodur. Hedefli tedavide kullanılan diğer bir alternatif ise tirozin kinaz inhibitörleri (lapatinib) olup bu ilaçta tümörün büyümesi için gerekli olan sinyalleri blokajı ile etkinlik göstermektedir.

Yukarıda ana başlıkları altında özet olarak bahsedilen tedavi modaliteleri dışında tedavi alternatifleri arasında yavaş yavaş girmekte olan cerrahi öncesi sentinel lenf nodu biyopsisi yer almaktadır. Bu prosedürde kısaca

primer tümörden metastazın olabileceği ilk lenf nodu tespit edilmesi öngörülmektedir. Böylece bu lenf nodunun değerlendirilmesi ile operasyonun genişliği değerlendirilmesi planlanmıştır. Tespit edilen primer tümörün komşuluğuna enjekte edilen boya ya da radyoaktif maddenin lenfatik kanallar ile lenf noduna yayılımı takip edilir ve ulaştığı ilk lenf nodu biyopsi amacı ile eksize edilir. Lenf nodunda eğer tümör hücresi izlenmez ise meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilir.

Değişik tedavi yöntemleri sonrası en hafif, yayılımı olmayan meme kanser hastalarının tamamı 5 yılın sonunda yaşamını sürdürürlerken en ağır tutulum olan hastalarda bu oran ancak %20'leri bulmaktadır. Bu oranlar da göstermektedir ki erken tanı hem tedavi sonrası yaşam süresini uzatmakta hem de uygulanacak operasyonun sınırlarının dar olmasına bağlı kalan yaşam süresinde hayat kalitesini arttırmaktadır. Amerikan Kanser Birliğinin (ACS) verilerine göre meme kanseri için toplam sağ kalım oranları aşağıda yıllara göre bildirilmiştir (8) (Tablo-7).

Tablo-7. Yıllara Göre Toplam Sağkalım Oranları.

5 yıllık	%85
10 yıllık	%71
15 yıllık	%57
20 yıllık	%52

Özet

2010 yılı istatistiklerine göre ülkemizde kadınlar için beklenen ortalama yaşam süresi 79 olduğu ve aynı kadın popülasyonu için ortalama menopoz yaşınının 48 olduğu düşünülecek olursa kadınlarımız yaşamlarının neredeyse yarısını menopozda geçirmektedirler. Bu süreçte birçok dokuda meydana gelen değişiklikler gibi meme dokusunda da bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişim içerisinde özellikle hayatı tehdit eden ve sık görülen meme kanserleri önemli yer teşkil etmektedir. Meme kanserleri genel olarak yavaş seyreden ve artan yaş ile görülme sıklığı artan bir hastalık olması nedeni ile uygun tarama yöntemleri ile değerlendirildiğinde tespit edilme şansı yüksek bir hastalıktır. Ayrıca menopoz döneminde meme dokusunda olan değişikliklerde lezyonların mamografi taramalarında tanınmasını kolaylaştırması nedeni ile uygulanacak tarama programları ile erken evrede yakalanan kanser vakaları tedavileri ile hastalara daha uzun yaşam süreleri sağlanabilmektedir. Bu nedenle menopoz öncesinde 40 yaşından itibaren belirgin risk faktörleri olmayan kadınlar için yıllık mamografi değerlendirmesi tarama amaçlı olarak önerilmektedir. Mamografisinde şüpheli sonuçlar olan kadınlar için yukarıda saydığımız yardımcı tanı yöntemleri kullanılarak tanıya gidilmelidir. Meme kanserinde erken tanı hem morbidite hem de mortalite oranları üzerinde etkinliği olan en önemli faktörlerden birisidir. Erken tanı ile birlikte günümüzde her geçen gün gelişen teknoloji ve tıp biliminde katkıları ile uygulanan tedavi prosedürleri etkinliğini arttırarak hayat kalite ve süresini uzatacak yeni tedavi prosedürlerini kullanıma sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Eskin BA. The breast in menopause. The Menopause Comprehensive Management. 4 th Ed. The Parthenon Publishing Group New York London 2000.
2. Hughes LE, Mansel RE. Breast anatomy and physiology. In: Benign disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT, eds. W.B. Saunders; Barcelona, 2000.
3. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic Breast Imaging: mammography, sonography, magnetic resonance imaging, and interventional procedures. Germany: Georg Thieme Verlag, 1997.
4. Blackwood MA, Weber BL: BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. J Clin Oncol 16(5):1969-77,1998.
5. American Cancer Society; Cancer Fact and Figures .Atlanta,Ga: American Cancer Society 2010.
6. National Cancer Institute; Breast Cancer Prevention; Available www.cancer.gov
7. Cuzick J. Hormone Replacement Therapy and the risk of breast cancer. Eur J Cancer.2008; 44(16):2344-2349.
8. Singhal H, Gohel MS, Kaur K, Thomson S. Breast Cancer Evaluation. Available in www.emedicine.com
9. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.
10. Swart R, Downey L, Lang J, Thompson PA, Livingston RB et al. Breast Cancer: Treatment. Available in www.emedicine.com

EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER

<u>S.NO</u>	<u>YIL</u>	<u>KİTABIN ADI</u>
106.	2008	Laparoskopik Cerrahi ve Anestezi Editör : Semra KARAMAN
107.	2009	Transfüzyon Editör : Doç.Dr. Sezgin ULUKAYA
108.	2009	Nörodejeneratif Süreçler ve Ağrıda İmmünomodülasyon Editör : Doç.Dr. Özlem YILMAZ
109.	2010	İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi Editör : Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	Grip (İnfluenza) Editör : Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	Her Şeye Rağmen Etik Editör : Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar Editör : Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	Geriatride 5D'ler Editörler: Prof.Dr.Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç.Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar Editörler: Prof.Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd.Doç.Dr.M.Akif YALÇIN

BASIMA HAZIRLANAN EGE TIP AYIN KİTAPLARI

Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım

Editör : Prof.Dr. Mehdi ZOGHI

Kan Yolu ile Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler

Editör : Doç.Dr.Rüçhan Yazan SERTÖZ

Ayın Kitaplarını;

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu'ndan ve seçkin kitapçılardan temin edebilirsiniz.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Tel : (0232) 390 31 03

e-mail : egedergisi35@gmail.com

MENOPOZ

Kadın hayatında ergenlikle başlayan değişim menopo-
poz ile sona ermektedir. Her ne kadar bir son olarak
bazı zorlukları yanında getirirse de bu değişikliklerin
olağan sürecin bir parçası olduğunu bilmek menopo-
zal dönemin çok daha kolay ve konforlu geçirilmesin-
de son derece önemlidir. Bu kitapta sizlere alanında
uzman kişiler tarafından bu değişim sürecine ait çeşitli
konu başlıkları güncel bilimsel bulgular eşliğinde an-
laşılabilir bir dilde sunuldu. Umarız ki bu kitap meno-
pozla ilgili merak edilen sorulara cevap niteliğinde bir
rehber olur ve aynı zamanda içerdiiği bilgiler ile koru-
yucu hekimlik açısından da halkımızı aydınlatır.



Ege Üniversitesi
Basımevi
Mudurluğu

ISBN 978-975-483-935-7



9 789754 839357

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ayn Kitapları Serisi