

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

HORMON TEDAVİSİ ALAN PREMENAPOZAL VE
POSTMENAPOZAL KADINLARIN MAMMOGRAFI
BULGULARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

DR. SEDAT KIZILTEPE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. YILMAZ ATAY

ADANA 2006

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a,

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Oktay KADAYIFÇI'ya, Sn. Prof. Dr. İsmet KÖKER'e, Sn. Prof. Dr. Turan ÇETİN'e, Sn. Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŞ'a, Sn. Prof. Dr. F. Tuncay ÖZGÜNEN'e, Sn. Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR'a, Sn. Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye, Sn. Doç. Dr. S. Cansun DEMİR'e, Sn. Yrd. Doç. Dr. Levent TOKSÖZ'e ve Sn. Yrd. Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a;

Tez çalışmamın istatistik bölümünde bana yardımcı olan E. ASLANER'e;

5 yıl boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım, ilgi ve dostluklarını her zaman hissettiğim başta Sn. Uzm. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e, Uzm. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize;

Ve eğitim hayatım boyunca her zaman bana destek olan sevgili aileme;

TEŞEKKÜRÜ BİR BORÇ BİLİRİM...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VI
ABSTRACT- KEYWORDS	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Klimakterium ve menopo	3
2.2. Menopo	20
2.3 Postmenopozal hormon tedavisinin riskleri	44
2.4 Meme ve menopo	47
GEREÇ VE YÖNTEM	65
BULGULAR	68
TARTIŞMA	78
SONUÇ VE ÖNERİLER	94
KAYNAKLAR	97

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Menopozdaki belirtiler, görülme yılları ve oranları	4
Tablo 2: Menopoz semptomları	12
Tablo 3: Postmenopozal dönemde lipid/lipoprotein değişimleri	17
Tablo 4: Damar duvarında postmenopozal değişimler	17
Tablo 5: Postmenopozal dönemde kullanılan çeşitli progesteronlar.....	29
Tablo 6: Fitoöstrojenlerin etkileri	42
Tablo 7: Yanlış negatif mammogram nedenleri.....	56
Tablo 8: Olguların demografik özellikleri	68
Tablo 9: Demografik özelliklere göre grupların dağılımı.....	68
Tablo 10: Tibolon kullananların pattern değişiklikleri	70
Tablo 11: Tibolon alanlarda lezyon değişiklikleri	70
Tablo 12: Konjuge oral östrojen+ MPA alanların pattern değişiklikleri.....	71
Tablo 13: Konjuge oral östrojen+ MPA alanlarda lezyon değişiklikleri	71
Tablo 14: Oral östrojen alanlarda pattern değişiklikleri	72
Tablo 15: Oral östrojen alanlarda lezyon değişiklikleri	72
Tablo 16: Transdermal östrojen alanların pattern değişiklikleri	73
Tablo 17: Transdermal östrojen alanlarda lezyon değişiklikleri.....	74
Tablo 18: Siklik tedavi alanlarda pattern değişiklikleri	74
Tablo 19: Siklik tedavi alanlarda lezyon değişiklikleri	75
Tablo 20: HRT almayan kontrol grubunda pattern değişiklikleri	75
Tablo 21: HRT almayan kontrol grubunda lezyon değişiklikleri	76
Tablo 22: Meme ca gelişimi açısından anlamlı sonuç çıkanlar.....	82
Tablo 23: Meme ca açısından anlamlı sonuç çıkmayan çalışmalar.....	83

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Grupların sayısal dağılımı.....	69
Şekil 2: HRT alanların pattern değişiklikleri.....	77
Şekil 3: Dansite artış oranları.....	77

KISALTMA LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BRCA	: Meme Kanseri Geni
DEXA/DXA	: Dual foton x-ray absorpsiyometri
DES	: Dietilstilbestrol
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
EDRF	: Endothelium Derived Relaxing Factor
ET	: Östrojen tedavisi
E1	: Östron
E2	: Östradiol
ET	: Östrojen tedavisi
EPT	: Östrojen ve progesteron tedavisi
FDA	: Food and Drug Administration
FSH	: Folikül Stimülüzan Hormon
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hormon tedavisi
HERS	: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
KAH	: Koroner arter hastalığı
KEE	: Konjuge equin östrojen
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Lüteinizan Hormon
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
NETA	: Noretisteson asetat
OKS	: Oral kontraseptif:
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
TTS	: Transdermal Therapeutic System
WHI	: Kadın Sağlığı Çalışması
WHO	: Dünya sağlık örgütü
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

ÖZET

Hormon tedavisi alan premenapozal ve postmenapozal kadınların mammografi bulgularındaki değişiklikler

Tüm dünyada hormon tedavisi üç ana endikasyon için onay almıştır. Bunlar vasomotor semptomların tedavisi, ürogenital atrofinin önlenmesi ve osteoporozun önlenmesidir. Tüm bu nedenlerden dolayı kişiye özgü düzenlenmiş bir hormon tedavisinin sağlayacağı yarar tartışmasızdır. Bununla birlikte meme kanseri riskini arttırdığında dair tartışmalar halen sürmektedir.

Mammografi, meme kanserinin erken tanısında altın standart olan bir yöntemdir. Elli yaş üzerindeki kadınlarda meme kanserine bağlı mortaliteyi belirgin oranda azaltmaktadır. Her ne kadar mammografi meme lezyonlarının tanısında en duyarlı yöntem olsa da duyarlılığı % 85-90'nın üzerine çıkmamaktadır. Bunun en önemli nedeni yoğun meme dokusunun, altında yatan lezyonu gizleme eğilimidir. Mammografilerin kullanımı kolaydır ve mammografideki dansite artışı, artmış meme kanseri riski ile yüksek oranda ilişkilidir. Hormon tedavisinin değişik çalışmalarda % 25 olguda meme dansitesinde artış ile ilişkili olduğu söylenmektedir. Bu durum hormon tedavisi altındaki hastaların takibinde memenin değerlendirmesini önemli kılmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız, hormon tedavisi alan perimenopoz ve postmenopozal dönemdeki kadınların mammografi bulgularındaki değişiklikleri incelemek idi. Bu amaçla 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Menapoz Kliniğine başvuran, toplam 630 olgu çalışmaya alındı. Hastaların 441'i hormon tedavisi alan hastalardan oluşuyordu. 189 hasta herhangi bir tedavi almayan kontrol grubu idi. Çalışmaya alınan olguların hormon tedavisi öncesi ve sonrası çekilmiş mamografileri retrospektif olarak değerlendirildi. Mamografiler, pattern değişikliği, lezyon değişikliği ve dansite değişikliği açısından değerlendirildi.

Çalışma sonucunda tibolon ve konjuge oral östrojen+MPA alan grupta % 3 oranında LSK/SK (Dens) meme patterni oranı artarken siklik tedavi alanlarda % 4 oranında artış oldu. Sadece oral östrojen alan grupta pattern değişikliği izlenmedi. Hormon tedavisi almayan grupta ve Transdermal östrojen alan grupta ise hormon tedavisi sonrasında tam tersi lipomatö meme patterni artmış olarak saptandı. Hormon tedavisi

alanların ilk ve ikinci grafileri topluca değerlendirildiğinde ise dens meme oranı % 6'dan % 10'a çıkmıştı. Hormon tedavisi sonrası çekilen grafilerde lezyon insidansındaki artış % 3,9 ile en çok oral östrojen alan grupta görüldü. Hormon tedavisi alanlarda dansite artışı genel olarak % 16 iken HRT almayanlarda bu oran % 4,7 idi. En çok dansite artışı siklik tedavi alan grupta (% 41) sonra konjuge östrojen+MPA alan grupta (% 23) gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: menopoş, hormon tedavisi, mammografi.

ABSTRACT

Differences in the mammographic findings of premenopausal and postmenopausal women taking hormonal therapy

Hormonal therapy has taken permission for three main indications in the whole world. These are the treatment of the vasomotor symptoms, the prevention of the urogenital atrophy and the prevention of the osteoporosis. For all these reasons, the benefit of the hormonal therapy which is regulated for the patient is certain. Although, the discussions about it to increase the breast cancer still continues.

Mammography is a gold standard procedure in the early diagnosis of the breast cancer. It decreases the mortality dependent on the breast cancer in the 50 years old or older women. However mammography is the most sensitive procedure in the diagnosis of the breast cancer, its sensitivity is less than 85-90%. The main reason for this is, the tendency of the dense breast tissue in hiding the lesion lying underneath. The interpretation of the mammographies is highly correspondent to the high risk of the breast cancer. In different studies, hormonal therapy is related to the increase in the density of the breast in 25% of the overall cases. This condition is important in the follow up the patients taking hormone therapy.

Over goal in this study is to observe the changes in the mammographic findings of the women taking hormone therapy in the premenopausal and postmenopausal periods. Due to this aim, 630 cases, attending to the menopause clinics of the gynecology and obstetrics department of the Medicine Faculty of the Çukurova University between the year January 2000 and December 2005, are taken into the study. 441 patients were taking hormone therapy and 189 patients weren't taking any therapy and this is control group. The mammographies of the patients before and after the hormone therapy were discussed retrospectively according to the changes in the pattern, lesion and density.

At the end of the study tibolon and conjugated oral estrogen plus+MPA taking group should a 3% increase in the liposclerosan or sclerosan (dense) breast pattern, there is showed is a 4% increase among cyclic therapy taking patients.

Only oral estrogen taking group didn't show any change in the pattern. Conversely, there was an increase in the lipomatous breast pattern among no therapy taking group and

transdermal estrogen taking group. The ratio of the dense breast pattern increased from 6% to 10% until the first mammography to the second mammography in HRT taking patients. The increase in the incidence of the lesions was 3.9% in the oral estrogen taking group which was the highest increase. The increase in the density was 16% in the hormone therapy taking group while it was 4.7% in no therapy taking group. The highest increase in the density was 41% which was seen in the cyclic therapy taking group, it was 23% in the conjugated plus+ MPA in the conjugated estrogen plus MPA taking group.

Key words: menopause, hormonal therapy, mammography.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menopoz, aslında kadının adetten kesilmesinin kesinleştiği zamandan sonrası için kullanılan bir terim olmakla beraber, bu dönemdeki en önemli olay kadının üreme yeteneğinin bitmesi ve reproduktif dönemin sonlanmasıdır. Reprodüktif olarak yaşlanma pek çok faktörün etkisi altındadır. Gonadlarla birlikte tüm endokrin sistemin yaşlanması ve sistemik yaşlanma da sözkonusudur. ⁽¹⁾ Kelime anlamı olarak menopoz son adet kanamasının kalıcı olarak kesilmesini ifade eder. Eski Yunanca'daki men (ay) ve pausis (sonlanma) kelimelerinden köken almaktadır. Klimakteryum içerisinde bir nokta olarak kabul edilir. Menopoz belli bir anda gerçekleşmekle birlikte, çeşitli değişiklikler yıllarca öncesinden başlamaktadır. Bu dönem kendine has bir dizi şikayetlerin yanı sıra, uzun dönemde ciddi hastalıklara neden olabilecek patolojik değişiklikleri de beraberinde getirmektedir. Kadınların yaklaşık olarak % 70 -80'inde östrojen yetmezliği semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Östrojen eksikliğine bağlı semptomlar hemen ortaya çıkarken, kadına postmenopozal dönemde ağır morbidite ve mortalite yükleyen kardiovasküler hastalıklar ve osteoporoza bağlı patolojiler geç dönemde ortaya çıkmaktadır.⁽¹⁾

Menopozda ortaya çıkan birçok majör ve minör semptomla başa çıkmak için hormon tedavisi kullanılmaktadır. Ortalama ömrün uzaması ve postmenopozal dönemi yaşayan kadın popülasyonunun artmasıyla menopoza bağlı yakınmaların tedavisi kavramı gündeme gelmiştir. ⁽¹⁾

Bugüne kadar yapılmış pek çok çalışma sonucuna göre kişiye özgü olarak düzenlenmiş bir hormon tedavisinin sağlayacağı yarar tartışmasıdır. Hormon tedavisinin meme kanseri ile ilişkisi uzun zamandır gündemdedir. Bu konuda literatürde değişik bilgiler vardır. Ancak HRT'nin meme kanserinde önemli bir artışa neden olduğunu gösteren sonuçlara ulaşılamamıştır. ⁽²⁾ Kadınların en sık görülen malign tümörü meme kanseridir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin akciğer kanserinden sonra 2. en sık nedenini oluşturmaktadır. ABD'de kadınlarda görülen her 3 kanseden birisi meme kanseridir. Günümüzde istatistikler her 8 kadından birinde meme kanseri geliştiğini göstermektedir Her yıl yaklaşık 1 milyon yeni tanı konmaktadır. Bu nedenle meme hastalıkları tüm dünyada giderek güncelliğini arttıran bir konu durumuna gelmiştir. Bugün meme akciğer, kalp ve diğer organlar gibi tek başına incelenen bir organ niteliğini

kazanmıştır. ⁽²⁾ Meme kanserlerinin yaklaşık % 75'i menopo  sonrası dönemde görülmektedir. ⁽³⁾ Bu nedenle günümüzde 40 ya ını açan her kadının meme ile ilgili bir şikayeti olmasa da yılda bir kez mammografik incelemesinin gerekli olduğu d    n lmektedir. ⁽²⁾

Memede rastlanan lezyonların ayırıcı tanısının doğru olarak yapılması olgunun prognozu yönünden çok önemlidir. Meme incelemesi klinik muayene, radyolojik inceleme ve histolojik inceleme ile yapılır. Radyolojik inceleme yöntemlerinden olan mammografi “altın standart” olan yöntemdir. Mammografi’nin tanıya yardımcı olabilmesi filmin niteliğine ve filmlerin doğru olarak değerlendirilebilmesine bağlıdır. Meme dokusunda ya la, menst ral siklusla, laktasyonla, menapo , hormon tedavisi ile birçok deği ikler görülür. ⁽³⁾

Mammografi iyi bir teknik ile ger ekle tirilirse lezyon saptama duyarlılığı % 85-97 arasındadır. Memede parankimatöz doku yoğunluğunun arttığı veya fibrozisin geliştiği dönemlerde lezyonların tanımlanması güçtür. Yağlı memelerde ise tanı daha kolaydır. Son yıllarda kullanma yaygınlığı artan postmenopozal hormon tedavisinin meme dansitesini arttırdığı ve lezyonların tanısını g  le tirdiğine ilişkin değişik sonuçlar veren birçok çalışma yayımlanmıştır. ^(3-4, 9) Hormon tedavisi meme yapısını değiştirmektedir. Mammografik pattern daha dens olmaktadır. ⁽⁴⁻⁵⁾

Biz bu çalışmamızda  . . Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Menapo  Kliniğine başvuran, hormon tedavisi alan, Adana ve çevresindeki kadın popülasyonunda, kullanılan tedavi şekillerine göre, mammografik dansite ve parankimal patternde izlenen değişiklikleri, tedavi sırasında gelişen lezyon insidansını geriye yönelik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KLİMAKTERYUM VE MENAPOZ

2.1.1. Tarihçe

Günümüzde yapılan sayımlara göre dünya yüzünde 6 milyar insan yaşamaktadır. Ülke ve bölgelere göre değişmesine rağmen, varsayımlara dayanan bir hesapla bu nüfusun yarısını erkekler ve yarısını da kadınlar oluşturmaktadır. Kadınların ölüm yaşı ortalamaları ülkeden ülkeye değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde bu yaş ortalaması 81-82 yıla kadar varmaktadır. Ülkemizde yapılan sayımlara göre kadında ortalama ölüm yaşı 72,2 olarak tespit edilmiştir. ⁽⁶⁾ Öte yandan menopoza girme yaş ortalaması da gene bölge ve toplumun gelişmişliğine göre 46 ile 52 yaş arasında değişme göstermektedir. Ülkemizde çeşitli araştırmalarda menopoza girme yaş ortalaması 46,5 olarak bulunmuştur. Bu verilere göre kadın nüfusunun beşte biri menopoz sonrası dönemdedir. ⁽⁶⁾

Sonuçta bütün bunlar, ayrıca bölgeler ve ülkeler arası farklar hesap edilerek, kabaca bir rakamla dünyada 1 milyar 200 milyon civarında menopoz devrine girmiş kadın olduğu tahmin edilmektedir. Yirminci yüzyılda kadın ortalama ölüm yaşının ileriye kayması sonucu hayatlarının 1/3'lik belki de 1/2'sini menopozda geçiren kadınların, dünya yüzünde arttığı ve sonuçta bu grubun menopoz sıkıntıları da göz önüne alınırsa olayın önemi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca menopozdaki olayların yıllarca sürdüğünü de gözardı etmemek lazımdır.

Menopozda kısa, orta ve uzun vadede belirtilerin ne kadar süreler sonra ortaya çıktığı ve ne kadar popülasyonu alakadar ettiği tartışma konusudur. Bu konuda bir fikir vermek açısından Hagstad Janson'un yaptığı epidemiyolojik araştırma aşağıdadır. ⁽⁶⁾ (Tablo 1).

Tablo 1: Menopozdaki Belirtiler, Görülme Yılları ve Oranları (Atasü T. Menopoz ve Hormon replasman tedavisinin tarihçesine bir bakış'dan).

Görülme yılı	Belirti	Oran (%)
-2 ;+5	Vasomotor belirtiler	60–70
+1 ; +2	Psikolojik belirtiler	60–70
+5	Vaginal ve üriner atrofi	Yaşlandıkça artar.
+5	Üriner inkontinans	57–60
+5	Deri değişiklikleri	20–30
+7	Osteoporoz	25–35
+10	Ateroskleroz	Yaşlandıkça artar.
+20	Alzheimer hastalığı	Yaşlandıkça artar.

Tıp tarihine bakıldığında menopoza yaşayan kadınların sayısının artması menopoz fizyopatolojisi ve tedavisi ve kanserle ilişkisi üzerinde çalışmaları artırmıştır. Hipokrat kadındaki menopoz şikayetlerinin (sıkıntı, baş ağrısı, çarpıntı) belli bir yaştan sonra doğum organının yer değiştirmesine bağlı olarak kalbine ve kafasına yaptığı baskılar sonucu ortaya çıktığını ileri sürmüştür. ⁽⁷⁾ Rönesanstan sonra bilimsel olarak tıp gelişmeye başlamıştır. Bu dönemden sonra otopsi yapılabilmüş, insan organlarının özellikleri saptanmaya başlanmıştır.

Menopoz konusuna gelince; 19. asırda modern tıp açısından en çok Fransız tıp araştırmacılarının bu konuyu fizyolojik de olsa bir olay olarak nitelemeleri sonucu, ilk defa bu ülkede incelemeler başlamış ve oluşu hakkında teoriler ileri sürülmüştür. 1890'lı yılların başından itibaren de tıbbın menopoza ilgisinin gittikçe arttığını görüyoruz.

Fransa'da Paris'te Gardanne (1816) menopoza çeşitli yönleri ile ele almış, bu konudaki gözlemlerini bir kitapta toplamıştır. ⁽⁶⁾ Bu araştırmacı bir bakıma menstruasyonun kesilmesi anlamına "La Menespausie" deyimini ortaya atan ilk kişidir. Daha sonra da aslı eski Yunanca'dan gelen bu iki kelime "men-" ve "pause" (adet kesilmesi/ay-kesilmesi) kadınların bu devrelerini ifade eden deyim olarak günümüze kadar gelmiştir. Öte yandan menopozda olan değişikliklerin kadınlarca çeşitli devrelerde farklı hissedilmesi dolayısı ile bu devrelere eski Yunanca'dan gelen bir başka kelime ile klimakteriyum (merdiven) adı

verilmiştir. Bu deyimın Avrupa tıbbında hem kadınlar hem de erkekler için daha 18. asırda kullanılmaya başlandığını görüyoruz. Anlaşıldığı gibi o devirde erkeklerin de belli bir yaşta klimakteryum sürecine girdiği kabul edilmiştir. Aslında bu inanış günümüze kadar gelmiş denebilir. Erkekler için andropoz diye bir olay olmadığı halde andropoz deyimini hala kullanılmakta olup erkek yaşlanması açısından birçok ciddi tıp kitabında bu deyimın kullanıldığını görmek mümkündür. Yine açık şekilde bilindiği gibi, kaç yaşında olursa olsun erkek dölleme kabiliyetini tamamen kaybetmemektedir. Ancak yine o devirlerdeki bilgiye göre kadında klimakteryumun başlaması demek, Fransız araştırmacılarına göre, kadının kritik bir yaşa girdiğinin kabulü anlamına gelmekteydi. Ona karşın İngiliz tıbbında ise kadının artık bir nevi değişme çağına girdiğini ifade etmek için klimakteryum deyimini kullanıldığını görmekteyiz. Bu düşünceleri o zamanki tıp kitaplarından anlamak mümkündür. ⁽⁶⁾ Ancak diğer bir gerçek de şudur ki 1840 yılına kadar overlerle menstruasyon arasındaki fonksiyonel ilişki bilinmemekteydi. Negrier d'Angers 1840 yılında overdeki follikül ile menstruasyon kanamasının ilişkisini gözlemiş ve yayınlamıştır. ⁽⁷⁾

Tilt 1857'de İngiltere'de ilk defa 500 klimakterik kadını observe etmiş, bu kadınların sıkıntılarının ciddiyetini ortaya koyarak onların rahat etmeleri için sedatif verilmesini önermiştir. Aksi takdirde o devirde menopozen sıkıntılarını gidermek için kadınların alkol aldıklarını, sonuçta bu durumun onlarda alkol alışkanlığı yaptığını ileri sürmüştür. Ayrıca Tilt menopozdaki kadınların çevreden gelen olumsuz etkilere karşı hassas olduklarını da gözlemiştir. Bu sonuçlara göre menopozdaki atılmayan pis maddeler içeren kanın menopo sıkıntılarını neden olduğuna dair teoriye itiraz etmiş, bu devirde asıl nedenin nörolojik değişiklikler olduğunu ileri sürmüştür. ⁽⁶⁾ Şikâyetleri açıklamak bakımından bu devirdeki başka bir teori de menopozda organların devre devre konjesyona uğramasıdır. Tilt asıl nörolojik değişikliğin orjiniinde de değişen overin nörolojik fonksiyonunun neden olarak yattığını ileri sürmüştür. ⁽⁶⁾

Fraenkel Almanya'da 1903 yılında menopoz hakkında çok ciddi yayın yapan bir klinisyen araştırmacıdır. Öncelikle perimenopoz ve menopozda over fonksiyonunun bozulması sonucu ortaya çıkan östrojen azalmasına bağlı olayları tanımlamıştır (ateş basması, santral sinir sistemi belirtileri, depresyon, halsizlik, vaginal atrofi, v.b. gibi). Tavşanlarda yaptığı deneylerde korpus luteum ekstrelerini bu hayvanlara verdiğinde başarı elde etmiş aynı şekilde (inek, koyun veya domuzlardan elde ettiği) ekstreleri kadınlara

verdiğinde şikâyetlerin ortadan kaybolduğunu ileri sürmüştür. ⁽⁶⁾

1923 yılında Ailen ve Doisy beraberce JAMA'da ilk defa yayınladıkları çalışmada, sağlıklı dişi farelerde foliküllerden elde ettikleri ve adına folikülin dedikleri sıvının kastre dişi farelere verildiğinde onlarda österus meydana getirdiğini bildirdiler. ⁽⁶⁾ Östrojen kelimesi, hayvanlarda österus halini meydana getirmesinden esinlenerek tıp lügatına bu isimle girmiş bir kelimedir. Ancak overden elde edilen ekstrelerin östrojenik etkilerinden istifade düşüncesi ile tedavi amacıyla kullanılmasına daha önce başlandığını görmekteyiz. Çok enteresan bir şekilde buna örnek olarak 1893'te Regis'de Bordeaux'nun, kastrasyona bağlı psikozlarda tedavi amacı ile over ekstresi kullanmayı önermesini gösterebiliriz. ⁽⁶⁾

Ailen ve Doisy'nin bu buluşundan sonra yumurtalıklarla ilgili olmayan birçok menopoz teorisi terk edilip overlerle ilgili teoriler ileriye sürülmeye başlanmıştır. Bu durum ancak deneysel bilgiye dayalı gerçeğin ortaya çıkması ile menopozu açıklıyan yeni teorilerin ortaya atılmaya başlamasına neden olmuştur.

1923 Ailen ve Doisy'nin farelerde over hormonu (östrojen) bulmasından hemen sonra üç yıl içinde yapılan araştırmalar östrojen denen maddeyi verifiye etmeye yetmiş, kısa bir süre sonra 1926 yılında ticari östrojen preparatı piyasaya çıkmıştır. Bu başarı Zondek, Laqueur ve ark. çalışması ile mümkün olmuştur. ⁽⁶⁾

1929 yılında gebe kadınların idrarından ekstrakte edilen östrojen hormonu doğrudan hormon replasman tedavisi amacı için olmasa bile adet görmeyen bazı hastalarda onları rahatlatmak amacı ile kullanılmaya başlanmıştır. ⁽⁶⁾ 1932 yılında da östronun kimyasal yapısı bulunmuştur. Gene aynı yıl hala kullanılmakta olan kısarak idrarından ekuilin, ekuilenin ve diğer östrojenler izole edilmiştir (konjüge östrojen). Östradiol bir anlamda sentetik olarak da östronun reduksiyonu ile yine bu yıllarda elde edilmiştir. ⁽⁷⁾

İlk defa 1936 yılında Albright menopozda kanda azalan östrojen değerine bağlı olarak gonodotropinlerin yükseldiğini yayınlamıştır. ⁽⁶⁾ İnholffen, 1936 yılında etinil östradiolün sentezini yapmıştır. ⁽⁶⁾ Menopozda HRT amaçlı konjüge östrojenler önce İngiltere, Almanya ve Fransa'da kullanılmaya başlandı.

ABD'de ise menopozda Hormon replasman tedavisi amacı ile östrojen kullanılması izni 1942 yılında çıkmıştır. ⁽⁶⁾ Avrupa'da ilk kez menopoz konusunda küçük çapta tıbbi toplantı 1971'de Cenevre'de yapılmıştır. Toplantıyı uluslararası sağlık vakfı düzenlemiştir. ⁽⁷⁾

Menopoz konusundaki ilk uluslararası kongre Fransa'da La Grande Motte'de

toplanmıştır (Haziran 1976). Başkanları Van Keep, P.A., Greenblatt, R.B. ve Albeaux-Fernit, M.'dir. Bu kongrede menopoza konusunda bütün dünyada klinik araştırmalar yapan 165 kişi biraraya gelmiş ve konuyu sistematik ve bir uluslararası standarda getirme tartışması yapmışlardır. ⁽⁶⁾ Menopoz konusunda ikinci uluslararası kongre Kudüs'te (İsrail, 1978) toplanmıştır. Başkanlar P.A. van Keep, D.M. Serr ve R.B. Greenblatt'tır ⁽⁶⁾. Avrupa Menopoz Derneği ise 1990 yılında kurulup ilk toplantısını 1990 yılında Nis (Fransa) şehrinde yapmıştır. ⁽⁶⁾

1986 yılında ülkemizde ilk defa Dr. Turgay Atasü'nün başkanlığında; Dr. Ertuğrul Bayırlı, Dr. Yılmaz Deniz, Dr. Hüsnü Kişnişçi, Dr. Metin Nurluoğlu, Dr. Sezai Şahmay tarafından Jinekolojik Endokrinoloji Derneği kurulmuştur. Kurulan bu derneğin amacı jinekolojik endokrinoloji konusunda hekimlere mezuniyet sonrası eğitim konusunda kongre ve toplantı tertip etmek ve organizasyonlar yapmaktır. Bu amaçla ilk kongre 1987'de yapılmıştır. ⁽⁶⁾ Türkiye'de, Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi ilk kez bu kongrede konuşulmuş ve hararetle tartışılmıştır. 1992 yılında ülkemizde konuya ilgi duyan doktorlar bir araya gelerek, Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği'ni kurmuştur ve adı "Menopoz" olan ilk kongre I. Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Sempozyumu adıyla 22- 24 Eylül 1993 tarihinde yapılmıştır.

2.1.2. Tanım

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) bu konudaki komitesinin önerdiği ve yaygın olarak kabul gören tanıma göre ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. ^(8, 13) Menopozun menstruasyonun sonlanmasıyla başladığı ya da görülen son adetten kısa bir süre önce ortaya çıkması düşüncesi günümüzde terkedilmiştir. Menopoz belirli bir anda gerçekleşmekle birlikte bu olaya kadar oluşan çeşitli değişiklikler yıllarca öncesinden başlamaktadır. Menopoz, aslında retrospektif olarak tanımlanan bir kavramı vurgular. Eğer bu dönemdeki kadın 1 yıl süreyle adet görmemişse, gördüğü son âdete menopoz denilir ve kadın için "menopoza girmiş" söylemi kullanılır. Bu andan sonraki döneme postmenopozik devre, önceki döneme premenopozik devre adı verilir. Menopoz tanımı yaygın olarak kabul görmekle birlikte menopoz öncesi ve sonrası dönemlerin tanımlanması ile ilgili karışıklık sürmektedir ve perimenopozun belirli bir tanımı yoktur ve aynı şekilde güncel tanımlama

ile klimakteriyumun sınırlarını tam olarak belirlemek olası değildir.⁽¹³⁾

Menopoz öncesi normal ovulatuvar siklulardan menstruasyonun sonlanmasına kadar geçen süre adet düzensizlikleri ile karakterizedir ve perimenopozal geçiş yılları olarak isimlendirilir. WHO'nun tanımına göre perimenopoz, menopoz öncesinde, yaklaşan menopoza ilişkin klinik, biyolojik ve endokrinolojik herhangi bir belirtinin başlamasından itibaren son menstrüel periyodu izleyen bir yıllık süreyi içerisine alan dönemdir.⁽⁹⁾ Bazı yazarlara göre perimenopoz son âdetin (menopoz) öncesi ve sonrasında, bu olayı çevreleyen dönemdir. Klimakteriyum sözcüğü Eski Yunanca "basamak" anlamına gelen "klimax" sözcüğünden türemiştir ve reprodüktif dönemden postmenopozal döneme kadar geçen süreyi belirler. Klimakteriyum kavramı içerisine perimenopozal geçiş yılları, menopoz ve postmenopozal yıllar girmektedir. WHO perimenopoz ve klimakteriyumu hemen hemen aynı anlamda kullanmaktadır.⁽¹⁰⁾ Klimakteriyum, kadının tıpkı püberte gibi fizyolojik bir dönemidir. Bu dönemde reprodüktif çağ bitmekte ve overler fonksiyonlarını yitirmekte ve kadın için doğurma yeteneğinin kaybolduğu yeni bir dönem başlamaktadır. Kadınlarda bu süreç, bir takım erken ve geç belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Menopoz yaşı konusunda dünyada yüzlerce araştırma yapılmıştır. Bu konuda en doğru bilginin prospektif (cohort) takiplere bağlı analizler sonucunda elde edilebileceği genel kanıdır. Menopoz için dünya genelinde kesin bir yaş ortaya konması oldukça güçtür. Gray bu tip analizleri toplamıştır. Gelişmiş ülkelerde (Avustralya, İngiltere, Finlandiya, Almanya, İsrail, Hollanda, Yeni Zelanda, İskoçya, İsveç, İsviçre vb) yaşayan Avrupa orijinli beyaz kadınlarda ortalama menopoz yaşı 50 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada Asyalı, Afrikalı, Uzak Doğulu ırklarda ve zencilerde ortalama menopoz yaşının 43- 49 arasında olduğu anlaşılmaktadır.⁽¹¹⁾ ABD kökenli, kesitsel çalışmalarda medyan menopoz yaşı olarak 50- 52 yaş arası bildirilmektedir.⁽¹²⁾ Yine ABD'de ortalama kadın yaşam süresi 81 olarak belirlenmiştir.⁽¹²⁾ Bu da yaklaşık olarak, 30 yıllık bir sürede kadının postmenopozik dönemi yaşayacağını belirler.

Erken menopoz, 40 yaşından önce menapoza girilmesidir. Biyolojik olayların kalıba alınması bilimsel açıdan doğru olmamakla birlikte klinik uygulamalar açısından faydalı olabilir. Erken menopoz için de 40 yaşının seçilmiş olması böyle bir şeydir(2). Erken menopoz ya da prematür over yetmezliği adı verilen bu durumun etyolojisi hakkında henüz kesin bir sonuca varılmamakla birlikte genetik olarak X kromozomundaki delesyonlar sorumlu tutulmaktadır. Konulan kural ve standartlar epidemiyolojik

çalışmaların planlanmasında ve ortak tıp dilinin oluşmasında önemlidir. ⁽²⁾ ABD 'de erken menapoz görülme sıklığı % 0,9-1,1 olarak kabul edilmektedir.

Türkiye Menopoz Derneği tarafından 2002 yılında ülkemiz genelindeki merkezler tarafından elde edilen verilere göre, menopoz yaşının 46,7 olduğu anlaşılmaktadır. Türkiye'de ortalama yaşam süresi 72,3 ve postmenopozal kadın oranı 1/5'dir. ⁽¹³⁾ Menopoz yaşının hangi olaylardan etkilendiği daima araştırma konusu olmuş ve olmaktadır. Ortaya pek çok faktör atılmış olmasına karşılık söz konusu faktörlerin kesin olduğuna dair görüş birliği yoktur. Bu faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Menarş yaşı erkense menopoz gecikir.
- Bekâr kadınlarda daha erken menopoz olur.
- Çalışan kadınlarda daha erken menopoz olur.
- Çok doğum yapmış kadınlarda menopoz geç oluşur.
- Yüksek sosyoekonomik durumda kadınlarda menopoz geç gelişir.

2.1.3. Menopoz endokrinolojisi

2001 yılında menopozal geçişin devrelerinin belirlenmesinde konsensus sağlamak amacı ile bir çalışma grubu toplanmıştır. Menopozal geçiş (perimenopoz) menstruel bozukluğa göre erken ve geç fazlara bölünmüştür. Bu olaylar değişken bir zaman periyodunda oluşur ve hipoöstrojenizmle devam eden hızlı bir oosit azalması vardır.

Yumurtalıklarda doğumdan menopozun başlangıcına kadar belirgin değişiklikler olur. Primordial foliküllerin sayısı olarak en fazla olduğu dönem 20. gebelik haftasıdır (20. hafta civarında 6-7 milyona ulaşır). Bundan sonra 37 yaşına kadar, belli bir hızla atreziye uğrarlar, 37 yaş ve menopoz arasında primordial foliküllerdeki azalma belirgin olarak daha hızlıdır ve 1000 folikül kalana kadar devam eder. Bu kalan foliküller de yapı olarak atretiktir. Folikül sayısı azaldıkça, premenopozal dönemde kalan foliküllerin FSH uyarısına direnci artmaktadır. ^(1, 14-15)

Kadınlar 40'lı yaşlara geldiğinde anovulatuvar sikluslar görülmeye başlar siklus uzunluğu artar. Düzensiz sikluslar, menopozdan 2 -8 yıl önce başlar. Her siklusta daha az folikül gelişir ve sonunda foliküller tükenir. Siklus uzunluğunu foliküler fazın uzunluğu belirler. Premenopozal menstrüel siklus değişiminin habercisi, artmış FSH ve azalmış inhibin düzeyidir. E2 (Östradiol) ve LH düzeyleri ise henüz değişmemiştir. ⁽¹⁶⁾ Östradiol düzeyleri foliküler gelişme sona erene kadar, normal sınırlarda kalır. FSH ve inhibin

değişimi ters orantısı, bize inhibinin folikül durumunu gösteren en önemli belirteç olduğunu göstermektedir. Overyan foliküllerdeki inhibin sekresyonundaki düşüş 35 yaş civarı başlar, fakat 40 yaşından sonra hızlanır. Bu durum yaşlanmayla birlikte fekondabilitedeki azalmayla kendini gösterir. Postmenopozal dönemde gonadotropinleri baskılamadaki yetersizliğin ana sebebi inhibinin azalmasıdır. ^(1, 14, 16-18) Daha ileri dönemlerde overdeki direncin daha da artması ile folikülogenez tamamen yavaşlar ve östradiol düzeyi ovulasyonu sağlayan LH pikine imkan vermeyecek seviyelere iner. Böylece anovulatuvar sikluslar ortaya çıkar. Olay ilerledikçe FSH'nın yanı sıra LH seviyelerinde de artış başlar ve 40 IU/L'ye ulaştığında ise folikül gelişiminin tamamen durduğu gözlenir. İşte menopoz dediğimiz son adet bu dönemde görülür.

Cerrahi menopozlarda ise serum FSH ve LH değerleri postmenopozal düzeylere yaklaşık bir ay sonra ulaşır. Menopoz döneminde 40 IU/l'nin üzerine çıkan serum FSH ve LH değerleri, menopozdan 1- 3 yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaşır ve daha sonra yavaş yavaş azalarak yaşlılıkta en alt seviyesine inerler. Yarılanma ömrü uzun olan FSH (yarılanma ömrü 4 saat), LH'dan (yarılanma ömrü 30 dakika) daha sonra azalmaya başlar. Sonuçta LH'dan hafifçe yüksek düzeylerde seyreder. ^(1, 14, 16, 19-21)

Her ne kadar, endokrin ve menstruel fonksiyonlarda, menopozdan 3 yıl öncesine kadar bazı değişiklikler olsa da; ovaryen östrojen üretimindeki asıl azalma menopozdan 6 ay öncesine kadar oluşmaz. Reprodüktif dönemde serum östradiol düzeyi siklus gününe göre 40-450 pg/ml arasında değişir, ortalama 24 saatlik salınım miktarı ise 350 mikrogramdır. Postmenopozal dönemde ise düzeyi 10-20 pg/ml'ye, 24 saatlik salınım miktarı 24-45 mikrograma iner. Bu düşüşteki en büyük pay E2'nindir. Sirkadiyen ritm yoktur ve E2'nin metabolik klerensi üçte bir oranında eksilmiştir. Söz konusu olan E2 nin en büyük kaynağı adrenal bezlerden salınan testosteron ve östrondur. Esas kaynak E1 in periferde E2'ye dönüşümüdür.

Postmenopozal dönemdeki östrojenin büyük bir kısmı, östrondur (E1). E1/E2 oranı E1 lehine artış gösterir. E1 değerleri sirkadiyen ritm gösterir, en yüksek değerler sabahlarıdır. Adrenal bezlerden doğrudan E1 salınımı fazla değildir. Östron büyük oranda androstenedionun (AS) periferik aromatisasyonu ile sentezlenir. ^(1, 14, 17)

Östron albümine zayıf bağlandığı ve seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanmadığı için daha hızlı klirens sahiptir.

Yaş ilerledikçe adrenal glandın yaşlanmasına bağlı olarak dehidroepiandrosteron

(DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerinin azalmasına rağmen, adrenal östrojen, androstenedion ve testosteron salınım düzeyleri genelde sabit kalır. ^(1, 14,17, 22)

Doğal menopoz yaşından önce yapılan ooferektomi hormonal dinamikleri dramatik olarak etkiler. 5 -10 yılda progresif olarak oluşacak geçiş yerine, vücut overyan östrojen, progesteron ve androjenlerin akut eksikliğiyle karşılaşır. Judd ve arkadaşları postmenopozal ooferektomi sırasında over venindeki hormon düzeylerine bakmışlar ve yüksek miktarlarda testosteron ile orta derecede androstenedion düzeyleri bulmuşlardır. Over veni ile periferik venden bakılan östrojen düzeyleri arasında çok az bir fark olması overyan östrojen sekresyonunun minimal olduğunu göstermektedir. ⁽²³⁾

Overyan steroid üretimi kaybının adrenal üretim ve periferik konversiyon tarafından kompanse edilip edilmediği tartışmalıdır. Serum gonadotropin seviyeleri ooferektomi sonrası progresif olarak artar ve cerrahiyi takiben 1 ay içinde klasik menopozal seviyeye genellikle ulaşır. ⁽²⁴⁾ Ooferektomiden 20 gün sonra FSH'nin 70 IU/l'nin, LH'nin ise 50 IU/l'nin üzerine çıktığı gösterilmiştir. ⁽²⁵⁾

2.1.4. Menopozda Klinik Bulgu ve Semptomlar

Menopozda artık ovaryumlarda östrojen yapılamaması, hormonun etkili olduğu sistemlerde yıkıcı etkilere yol açar ve bir “eksiklik sendromu” ortaya çıkar. Kadınların yaklaşık olarak % 70-80'inde östrojen yetmezliği semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Over fonksiyonlarının bozulmasıyla beraber östrojen eksikliğine bağlı semptomlar hemen ortaya çıkar. Buna karşılık kadına postmenopozal dönemde ağır morbidite ve mortalite yükleyen kardiovasküler hastalıklar ve osteoporoza bağlı patolojiler geç dönemde ortaya çıkmaktadır. ^{(13-14, 17, 26-27).}

Postmenopozal Dönemde Östrojen Kaybının Etkisi

Klimakterik dönemde ani östrojen eksikliğine bağlı olarak özellikle östrojen reseptörü içeren pelvik ve ekstrapelvik dokularda fonksiyonel, metabolik veya organik değişimler meydana gelir.

Klimakteriyumda yaşanan problemler özetlenecek olursa:

1- Menstrüel kanama paterninin bozulması (hipomenore, hipermenore, anovulasyon ve fertilitede azalma, menstruasyon aralıklarının bozulması ve amenore).

- 2- Vazomotor semptomların görülmesi (sıcak basması, terleme, sıkıntı).
 - 3- Psikolojik semptomların görülmesi (anksiyete, gerginlik, depresyon ve irritabilite).
 - 4- Atrofik değişiklikler (vulva, introitus ve vajinadaki atrofilere bağlı kaşıntı, disparoni gibi şikayetler, alt üriner sistem atrofisi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan sık idrara çıkma, idrar inkontinansı, aseptik üretrit ve sistit).
 - 5- Uzun süreli östrojen eksikliğine bağlı geç dönemlerde ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen kalıcı sistem değişimleri (kardiyovasküler sistem ve kemik dokusuna ait değişimler)
 - 6- Nörolojik sistem değişiklikleri (Alzheimer, Demans)
- Klimakteryumda östrojen yetmezliğine bağlı semptom ve bulgular, ortaya çıkış dönemine göre iki gruba ayrılabilir.

Tablo 2: Menopoz Semptomları

Erken Semptom ve Bulgular	Geç semptom ve Bulgular
Vazomotor semptomlar	Kardiyovasküler sistem hastalıkları
Psikolojik değişiklikler	Osteoporoz
Atrofik değişiklikler	

2.1.4.1. Erken Semptom ve Bulgular

A) Vasomotor semptomlar

Vasomotor semptomlar; başta yüz, boyun ve göğüs olmak üzere vücudun üst tarafında ani sıcak basması olarak kendini gösterir. Sıcak basması genellikle terleme, anksiyete, titreme ve çarpıntı gibi şikayetlerle paralel gider. Vasomotor şikayetler, olguların % 90'ında günlük problemler olarak karşımıza çıkar. Günde en az bir kere kişiyi rahatsız eder. Bu olguların en az üçte biri günde en az 10 kere sözkonusu rahatsızlıkla karşı karşıya kalır. Şikayetlerin süresi 1–5 dk arasında değişiklik gösterebilir. ⁽¹³⁾

Vazomotor semptomların etyolojisi hakkında birçok teoriler ileri sürülmekle birlikte henüz kesin bir sonuca varılmamıştır. Ateş basması ile ilgili olduğu düşünülen pek çok hipofizer ve periferik hormonlar incelenmiştir. Caspar ve arkadaşları 1979'da ateş basması ile dolaşımdaki pulsatil LH salınımı arasında bire bir korelasyon olduğunu

yayınladılar. ⁽²⁸⁾ Sıcak basması nöbetlerinin LH yükselmesini takiben ortaya çıkması, ilk planda bu olayda LH'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ancak hipofizektomi geçiren veya kronik GnRH agonisti kullanan kadınlarda, LH sekresyonunun engellenmesine rağmen ateş basmasının gözlenmesi, bu konuda LH düzeyinin nedensel bir önemi olmadığını düşündürmektedir. ⁽¹⁷⁾ İzole GnRH eksikliği olan kadınlarda da bu semptomların görülmesi, GnRH'nın da tek başına başlatıcı bir etkisi olmadığını göstermektedir. ^(1, 13, 20, 26) Etiyolojisi tam açıklığa kavuşmamış olsa da önemli bir gerçek östrojen tedavisine süratle cevap vermesidir. Ancak östrojenin yetersiz olduğu primer hipogonadizm olgularında görülmemektedir. Bu hastalar bir süre östrojen tedavisi aldıktan sonra tedavi kesilirse semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu da semptomların östrojenle direkt ilgisi olduğunu düşündürmektedir. ⁽¹⁷⁾

B) Menopozda psikoseksüel değişiklikler

Menopozla birlikte ruhsal durum değişkenlikleri sık görülmektedir. Konu ile ilgili çelişkili raporların bulunması ruhsal durum göstergelerinin yeterli olmamasındandır.

İştah değişimleri, sinirlilik, baş ağrısı, depresyon, irritabilite, eklem ve kas ağrıları, çarpıntı hissi ve uykusuzluk gibi bulguları içeren semptomlar zincirine "menopozal sendrom" adı verilir. Değişen katekolamin ve östrojen düzeylerinin bunda rol oynadığı ileri sürülmektedir. ^(1, 20) Menopoz ile anksiyete, depresyon, irritasyon ve kognitif melekeler arası ilişki birebir gösterilememiştir. ⁽²⁾

Postmenopozal kadınlarda, yaşlanma ve çocuk doğurma yeteneklerinin kaybolması ile psikolojik semptomlar ortaya çıkabilir, cinsel yetersizlik endişesi yerleşebilir. Ancak bunda kültürel farklılıklar önemlidir. ⁽²⁾

ABD'de 18- 59 yaş grubunda % 40 oranında seksüel disfonksiyon görülmektedir. Bu oran perimenapozal dönem ile birlikte % 88 olmaktadır. Ülkemizde bu konuda yeterli epidemiyolojik çalışma yoktur. ⁽²⁾

Seksüel değişimler 3 kategoride toplanabilir:

a. Kadının seksüel kimliği: Meme, genital sistemdeki seks karakterlerinde, koku, tat, dokunma duyularında saç vs. gibi görsel karakterlerdeki değişimler, vagina mukoza atrofi ve mental yaşlanma gibi sebepler kadınlık içgüdüsünde azalmaya yol açmaktadır.

b. Kadının seksüel fonksiyonu: Libidoda azalma, seksüel uyarılmanın güçleşmesi,

orgazm güçlükleri ortaya çıkmaktadır.

c. Çiftler arası ilişki: Biyolojik seksüel ilişki bağlarının zayıflaması, erkeğe ait problemler görülebilir. ⁽¹⁷⁾

Son yıllarda östrojenin Alzheimer hastalığının önlenmesindeki rolü üzerine de pek çok araştırmalar yapılmaktadır. Bazı çalışmalar postmenopozal HT alan kadınlarda almayanlara göre bu hastalığın daha az ve hafif görüldüğünü düşündürmektedir. ^(14, 17, 30-32) Uyku problemleri yaşla birlikte artış göstermektedir. 50 yaş üstü kadınlarda % 40' a varan uyku problemleri bulunmaktadır. Uyku problemlerini üçe ayırmak mümkündür; (1) Uyuyamama, (2) kabus ve (3) sık uyanma. Menapoz ve uyku problemleri arasındaki ilişkiler hususunda çelişkili yayınlar vardır. İlişkili olmadığı bildirildiği gibi postmenapozal dönemde 3-4 kat arttığını bildiren yayınlarda vardır. ⁽²⁾

C) Menopozda atrofik değişiklikler

a. Ürogenital Atrofi: Labyumların küçülmesi, vagina mukoza atrofisi, rugaların düzleşmesi, uterusun atrofi sonucu küçülmesi, endometriumun incelmesi söz konusudur. Atrofik değişiklikler beraberinde seksüel problemleri getirmektedir.

b. Cilt ve Bağ Dokusu Değişiklikleri: Pubis kılları azalır, deri incelir. Pelvis tabanı doku ve esnekliğinin kaybı sonucunda sistosel, rektosel, enterosel ve prolapsus ortaya çıkar. Üretra ve mesane mukozaları da atrofiye olur, vasküler yapısı bağ dokusu zayıflar ve sonuçta üretral sendrom, gerçek stres inkontinans, urge inkontinans, ileri yaşlarda atrofik daralmalara bağlı idrar yapma güçlükleri görülür.

2.1.4.2. Geç semptom ve bulgular

A) Kardiyovasküler sisteme ait değişiklikler

Kardiyovasküler hastalıklar, ilk bakıldığında kadınlardan çok erkekleri ilgilendiren bir hastalık grubu olarak düşünülmektedir. Ancak olayı bir hastalık değilde ölüm nedeni olarak kabul edersek, her iki cins için de ölüm sebepleri arasında önemli bir yer tutmaktadırlar. ⁽¹³⁾ Reprodüktif dönemdeki kadınlar, aynı yaştaki erkeklere oranla 2,5–4,5 kat daha az kardiyovasküler hastalık riskine sahipken, 55 yaşını aşmış bir kadında koroner damar hastalığı görülme sıklığı, 35-54 yaş grubuna göre 10 kat artış gösterir.

Böylelikle 50 yaşından itibaren bir kadının yaşamı boyunca koroner kalp hastalığına yakalanma ihtimali % 46, bu hastalıktan ölüm ihtimali % 31'e ulaşır. Yapılan çalışmalar reproduktif dönemde östrojenin kardiyoprotektif etkisini ortaya koymaktadır. Nitekim genç erişkinlik dönemindeki erkeklerle kadınlar arasındaki farklılık, menopoza takiben yavaş yavaş ortadan kalkmaktadır. Yaklaşık 10 yıl sonra eşit düzeylere ulaşmaktadır. Böylece kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümler, postmenopozal kadınlarda ilk sıraya yerleşmektedir. ^(1, 32)

Klimakteryumda meydana gelen östrojen eksikliği sonucunda kan lipid tablosundaki değişiklikler vasküler hastalık riskinde artışa neden olabilir. Bu değişikliklerin doğrultusunda oluşabilecek enfarktüs benzeri ciddi komplikasyonlar, klimakteryumun sonlarına doğru ya da yaşlılık döneminde ortaya çıkar. Menopoz öncesi dönemde, kadınlar aynı yaştaki erkeklere göre çok daha düşük kardiyovasküler hastalık riskine sahiptirler. Menopoz sonrası dönemde ise, kadınların risk oranı hızla artarak erkeklerin risk oranına yaklaşmaktadır. Bu bulgular, östrojenin kardiyovasküler hastalık riskine karşı koruyucu bir özelliğe sahip olduğuna işaret etmektedir. Epidemiyolojik araştırmalar, kardiyovasküler hastalık riskinin östrojen alan postmenopozal kadınlarda, hormon tedavisi görmeyen, aynı yaş grubuna mensup kadınlara nazaran % 50 oranda daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Büyük ölçüde, östrojenin kan lipid profiline olan olumlu etkisine bağlanan bu risk azalmasının, kısmen östrojenin doğrudan damar sistemi üzerine olan etkisinden de kaynaklandığı düşünülmektedir. Östrojenin periferik damar direncini düşürdüğünü, damar dilatasyonuna neden olduğunu ve kapiller kan dolaşımını artırdığını ortaya koyan araştırmalar mevcuttur. ⁽³³⁻³⁵⁾

Menopozdan önce kadınların koroner kalp hastalığına erkeklerden daha az yakalanması, östrojenlerin lipoprotein risk faktörleri üzerindeki koruyucu etkisine bağlanmıştır. ^(14 26, 32-33) Östrojenin ateroskleroz gelişimini, lipid ve lipoprotein metabolizması üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak farklı vasküler mekanizmalarla da inhibe ettiği gösterilmiştir. İnsan arterlerinin endoteliumunda ve düz kaslarında belirgin derecede östrojen ve progesteron reseptörlerinin bulunduğu belirlenmesi de bu çalışmaları desteklenmektedir. Pek çok çalışma bu reseptörlerin, kolesterol değişimi, trombosit agregasyonu, düz kas proliferasyonu ile prostaglandin sistemindeki değişimleri etkilediğini yani fizyolojik olarak aktif olduğunu göstermektedir. ^(14, 34)

Son yıllarda yapılan çalışmalar postmenopozal dönemde hormon kullanımının

kardiyovasküler risk üzerine olumlu etki yaptığı tezini köklü bir şekilde sarsmıştır. Sekonder (Daha evvel KKH olan olgular) önleme konusunda yapılan porspektif insan çalışmalarında (HERS1, HERS 2 ve ERA çalışmaları) HRT nin fayda sağlamadığı, hatta ilk dönemde tam tersine myokard enfarktüsü vb. kardiyak olayları arttırdığı gösterilmiştir. Buna karşılık primer önleme konusunda yapılan birçok gözleme dayalı retrospektif kohort çalışmada HRT nin yaklaşık % 30-50 oranında KKH sıklığını azalttığı gösterilmişken, bu konuda yapılan ilk prospektif, randomize kontrollü çalışmada (WHI çalışması) bu doğrulanmamış, tam tersine myokard infarktüsü ve koroner kalp hastalığı riskinde artış saptanmıştır. Günümüzde yalnızca kardiyovasküler sistemi korumak için hormon replasmanı tedavisi kullanımı artık önerilmiyor.⁽¹³⁾

a. Menapozun Lipidlere Etkisi

Hormonlardaki değişiklikler lipoprotein büyüklüğünü, içeriğini ve serum lipid değerlerini etkiler. Ortalama total kolesterol 20 yaşında erkek ve kadınlar için aynıdır. Daha sonra 40 yaşlarına kadar erkeklerde hızla artar. 50 yaşından sonraysa kadınların ortalama total kolesterol düzeyleri artar. Bu değişiklikler LDL-C düzeylerindeki değişiklikleri yansıtır. Ortalama HDL-C düzeyleri kadınlarda hayat boyu sabit kalır, erkeklerden belirgin bir şekilde yüksektir, pubertede düşüktür.

Kadınlarda ortalama serum trigliseridleri yaşla artar ve 70 yaş civarında aynı düzeye ulaşır. Menopozdan sonra östrojen eksikliği LDL-C katabolizmasında düşüşe ve LDL-C yapımında azalmaya yol açar. Sonuçta ortaya çıkan lipid profili ateroskleroza katkıda bulunur. Artan LDL-C arter duvarlarına daha fazla kolesterol taşırken, azalmış olan HDL-C arter duvarlarından kolesterolü uzaklaştırmakta etkisiz kalır.^(32-33 35-37)

Progesteronlar ise dokulara kolesterol taşınmasında rol alan bütün lipoprotein transport basamaklarını inhibe eder. Olağan tedavi dozlarında progestinle kombine edilen östrojenlerin plasma LDL ve HDL üzerine olan etkileri yalnızca östrojen kullanımına oranla daha düşük seviyededir. Ancak bu etki myokard enfarktüsü riskini arttırmamaktadır.⁽³⁸⁾ Tablo:3'te lipid/lipoprotein değişimleri gösterilmiştir.

Tablo 3: Postmenopozal dönemde lipid/lipoprotein değişimleri⁽³²⁾

HDL-kolesterol	Azalır
LDL-kolesterol	Artar
Total kolesterol	Artar
Trigliserid	Artar
Lipoprotein (a)	Azalır

b. Vasküler Duvar ve Myokarddaki Değişimler

Menopozdan hemen sonra, östrojen eksikliğine bağlı olarak periferik damar direncinde artış gözlenir. Bu artışa yol açan değişimlerin başlıca nedeni Endotelin-1 sentezi artışı ve damar düz kasında kontraksiyona dolayısıyla vazokonstriksiyona neden olmasıdır. Endotel kaynaklı gevşetici faktör (Endothelium Derived Relaxing Factor; EDRF) sentezi azalır. Bu madde damar endoteli tarafından sentez edilir ve Endotelin-1'in vazokonstriktör etkisini bloke eder. EDRF aynı zamanda trombositlerdeki siklik guanosin monofosfat düzeylerini arttırarak trombosit agregasyonunu ve adezyonunu önleyici etki gösterir. Salınımı östrojen tarafından regüle edildiği için, postmenopozal dönemde azalarak damar üzerindeki olumlu etkileri yavaşlar. Damar duvarında postmenopozal değişimler Tablo: 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Damar duvarında postmenopozal değişimler (1).

Endotelial :	Nonendotelial :
1- Endotelin-I artar.	1- Damar düz kasına kalsiyum girişi artar.
2- EDRF azalır.	2- Myointimal hiperplazi artar.

Bunların haricinde östrojenin doğrudan myokard üzerindeki olumlu etkileri de azaldığı için, myokard kontraktilitesi yavaşlar, kalbin atım hacmi düşer ve sol ventrikül duvarı kalınlaşarak rölatif sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Kısacası kalbin inotrop aktivitesi yavaşlar ve bu olay, vasküler dirençteki artış ile birleşerek myokard ve diğer önemli organlarda iskemiye neden olur. Aynı zamanda plazma kolesterol yoğunluğuna bağlı meydana gelen myointimal hiperplazi sonucu damar duvarı kalınlaşır ve damar lümeni daralarak kan akım hızı yavaşlar.

B) Menopozda kemik dokuya ait değişimler

İnsanlarda yaklaşık 30-.35 yaşı civarında tamamlanan doruk kemik kitlesi (peak bone mass), bu yaşıardan sonra ırk özellikleri, coğrafi özellikler, kötü beslenme, inaktivasyon, endokrin ve metabolik hastalıklar, menopoz, stres, sigara ve alkol kullanımı gibi birçok genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişen hızlarda azalmaya başlar. Belirli bir eşik düzeye indiğinde ise osteoporoz ve fraktür riskine girer. ⁽¹³⁾

Osteoporoz, kemik dokusunun mikro yapısının bozulmasıyla beraber giden kemik kitlesindeki azalma olarak tanımlanmaktadır. Normal bir kemik üzerinde fraktür yapmayacak şiddetteki bir travma ile kemiğin fraktüre maruz kalması o kemiğin osteoporotik olduğunu gösterir. Bir kişı kendi cinsine göre kemik kitlesinin % 20'sini kaybetmişe osteoporotiktir. Dünyada en fazla görülen kemik hastalığı olan osteoporoz, yaşılılarda kas ve iskelet rahatsızlıklarına yol açması bakımından artritlen sonra ikinci sırada yer alır. ^(32, 39)

İlerleyen yaşılarda ortaya çıkan osteoporoz iki şekilde değerlendirilebilir;

- Postmenopozal osteoporoz
- Senil (yaşılılık) osteoporoz

Senil osteoporoz yani yaşılılığa bağlı olarak ortaya çıkan kemik yoğunluğu kayıpları hem erkekte, hem de kadında görülen bir fizyolojik süreçtir. Postmenopozal osteoporozda ise tam olarak östrojen eksikliğii sonucunda ortaya çıkan kemik kaybı mevcuttur. Ooferektomiden sonra ortalama kemik kaybı ilk 6 yıl için % 3,9/yıl bunu izleyen yıllarda ise % 1/yıl'dır. Doğal menopoz sonrası toplam kemik kaybı % 1-2/yıl'dır. 80 yaşına geldiğinde iskelet kitlesinin % 30-50'si kaybolmuştur. ⁽²⁶⁾

Östrojenler kemik yapımını stimüle etmeyip özellikle rezorbsiyonu önlemektedirler. Kemik hücre kültürlerinde östrojen reseptörleri tespit edilmiştir. Ayrıca östrojenlerin fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerini stimüle ederek etki gösterdiği düşünölmektedir. Plazma ve idrarda kalsiyum, fosfor ve hidroksiprolin seviyelerinin yükselmesi kollajen matriks yıkımının bir sonucudur. Östrojen tedavisi sonrasında bütün bu değişiklikler geri dönmektedir. ⁽⁴⁰⁾

Osteoporoz tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Klasik röntgen ile kemik kitlesinin en az % 30'u kaybedildikten sonra tanı konabilmektedir. Bunun yerine dual foton

x-ray absorpsiyometri (DEXA/DXA) yöntemi ideal bir yöntem olarak görünmektedir. Bu yöntem ile kemik mineral dansitesindeki % 1'lik değişim dahi belirlenebilir. ⁽³⁹⁾

Postmenopozal ilk 5 yılda kemik kaybı çok hızlı olup daha sonra yavaşlar. Bu dönemde tedaviye ne kadar erken başlanırsa o kadar çok kemik kitlesi korunabilir. Mevcut tedavi yaklaşımları arasında osteoporozun en iyi tedavisi, profilaktik tedavidir. Düzenli egzersizler, kalsiyum ve vitamin D bakımından dengeli bir beslenme, osteoporozun önlenmesi açısından önemli faktörlerdir. Östrojenin kemik metabolizmasını stabilize ederek rezorbsiyonu önlediği ve fraktür riskini azalttığı, kontrollü klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Östrojen ayrıca, osteoporozu ilerlemiş kadınlarda kemik yoğunluğunu stabilize etmek için kullanılmaktadır.

Ekstragonadal östrojen yapımı da en çok vücut yağ dokularında gerçekleştiğinden fazla kilolu postmenopozal kadınlarda yağ dokusundan olan üretim, bireyi osteoporozdan korumaktadır. ^(14, 41-43)

Günümüzde ortalama yaşam süresinde artış nedeniyle postmenopozal dönem daha da uzamıştır. Yaşam kalitesinin ve standartlarının yükselmesi için postmenopozal hastaların osteoporoz ve buna bağlı kemik kırıklarından korunması önemlidir. ⁽¹⁷⁾

2.1.5. Menopoz ve psikiyatrik problemler

Menopozda yaşam kalitesinin düştüğü ve genel bir memnuniyetsizlik bulunduğu bir gerçektir. Sorunun perimenopozal dönemde daha sık görüldüğü ve postmenopozal döneme geçtikçe toleransın arttığı bilinmektedir. ⁽²⁾

Çağdaş psikiyatri insanı biyo-psikososyal bir varlık olarak tanımlar. Bu bağlamda menopoz konusunu da biyolojik, psikolojik ve sosyal boyutlarıyla ele almak gerekir. Menopoz kadınların yaşamındaki önemli dönemeçlerden biridir. Bu dönemde ortaya çıkan biyolojik değişiklikler sonucunda doğurganlık ve bir anlamda da gençlik sona erer. Toplumun yaşlanan kadına bakışı ve bireyin menopoza yüklediği anlamla ilişkili olarak, bu dönem oldukça farklı biçimlerde yaşanabilir. Menopozun anlamı bireyin kişilik yapısına, eğitim düzeyine, sürdüğü yaşam biçimine, anne olup olmamasına ve geleceğe dönük tasarılarına göre değişebilir. ⁽⁴⁴⁾

Geleneksel kültürlerde yaşı ilerleyen ve olgunlaşan kadının aile ve toplum içindeki tüketim konumu giderek güçlenirken; çağdaş küreselleşmiş toplumlarda gençlik ve güzelliğe aşırı önem verilmesi menopoz dönemini kadınlar için zorlaştırmaktadır. Bireyin

aile yapısı, eşi ve çocuklarıyla ilişkileri, toplumsal etkinliklere katılımı ve gelecekle ilgili beklentilerinin yanı sıra toplumun menopoza bakış açısının, ruh sağlığı üzerindeki etkileri, bu dönemde ortaya çıkan biyolojik değişikliklerden daha önemlidir. Gerçekten de, yaşlı kadınların toplum içindeki saygınlığının arttığı geleneksel toplumlarda, menopozla ilişkili ruhsal sorunlar daha az görülmektedir.

Doğal menopoz çoğu kadının hazırlıklı olduğu ve beklediği bir dönemdir. Oysa erken yaşlarda ve beklenmedik bir zamanda gündeme gelen cerrahi menopozda, doğurganlığın yitirilmesinin yanı sıra bedensel sağlığın da bozulmuş olması menopozla ilişkili sorunları daha da ağırlaştırabilir. Cerrahi menopozun depresyon için bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Ancak menopozun tek başına bir psikiyatrik hastalık nedeni olduğu söylenemez.

Cerrahi nedenlerle menopoza girmiş kadınlarda hormon tedavisi, sıcak basmaları, osteoporoz ve cinsel organlardaki atrofik değişiklikler üzerinde iyi sonuç vermektedir.

Menopoz öncesini ve sonrasını da içine alan perimenopoz dönemi 45- 55 yaşlarını kapsar ve genellikle 4 -5 yıl sürer. Perimenopoz döneminde hipotalamo- hipofizer eksen aksamaya başlar. Bu dönemde uykusuzluk, gerginlik, duygu durum değişkenliği, konsantrasyon güçlüğü ve depresyon gibi sorunlar ortaya çıkar. Ancak menopozda görülen ruhsal sorunlar ile östrojen düzeylerinin azalması arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Ruhsal sorunların hipotalamo- hipofizer ekseninde ortaya çıkan değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yine de depresyonun ortaya çıkabilmesi için, önceden geçirilmiş depresyon öyküsü, kalıtsal yatkınlık, menopoz döneminde yaşanan yoğun güçlükler gibi ilave bazı etmenlerin bulunması gerekir.

2.2. Menopoz Tedavisi

Menopoz, biyolojik yaşlanma içinde, şimdilik önlenmesi sözkonusu olmayan bir biyolojik olaydır. Günümüzdeki strateji, menopoz ile birlikte oluşacak tıbbi olumsuzlukları kişisel bazda çözmeye çalışmaktır. Olayın sosyal boyutunun olması, konu ile ilgili sağlık politikalarını ve koruyucu hekimlik uygulamalarını gerekli kılmaktadır. Hormon tedavisi tartışmalıdır. Her kadın kişisel bazda değerlendirildikten sonra uygun koruma ve tedavi programına alınmalıdır. ⁽²⁾

Klimakteryum ve postmenopozal dönemdeki kadının tedavisinde temel prensip,

tedavinin adından da anlaşılacağı üzere eksik olan hormonun verilmesidir. İlk seçenek olarak östrojen tercih edilmelidir. Etkinlik çerçevesinin genişliği yanında elde dilme kolaylığı ve maliyetinin ucuzluğu, üstünlükleri arasında sayılmaktadır. Bunun yanında östrojenin kontrendike olduğu hallerde menopozun getireceği değişimleri engellemek üzere başka ilaçlar kullanılabilir. Postmenopozal östrojen ve progesteron kullanımı hormon replasman tedavisi olarak adlandırılmakta, bazı özel şartlarda sadece östrojen uygulamalarında ise östrojen replasman tedavisinden bahsedilmektedir. ⁽¹⁾

Başlıca ideal hormon replasman tedavi kriterleri şu temel şartları içermektedir. ⁽¹³⁾

- Serum östradiol/estron oranı 1'den büyük olmalıdır.
- Serum estradiol değerleri erken foliküler faza uygun düzeylerde olmalıdır.
- Günlük alımı stabil olmalı, serum hormon değerlerinde belirgin oynamalar yaratmamalıdır.
- Kullanımı kolay ve en iyi hasta uyumu sağlayabilecek protokollere uygun şekillerde verilmelidir.
- Doğal form ya da doğal forma çok yakın ilaçlar olmalıdır.
- Endometriumda hiperplazi riski en az olmalıdır.
- Karaciğerde önemli metabolik değişimlere yol açmamalıdır.
- Hormon replasman tedavi amaçlarına yönelik etkileri yüksek olmalıdır (özellikle KVS ve kemik metabolizması üzerine).
- Olası yan etkileri hasta uyumunu bozmayacak nitelikte olmalıdır.
- Maliyeti düşük olmalıdır.

Bu bilgiler dahilinde menapoz tedavisini iki ana grup altında toplamak mümkündür:

1. Hormon Tedavisi
2. Diğer Tedavi Yöntemleri

2.2.1 Hormon Tedavisi

Klimakteryum, over yetmezliğine bağlı östrojen hormonundaki azalma sonucu meydana gelen endokrinolojik bir olaydır. Bu nedenle ortaya çıkan birçok majör ve minör semptomların tedavisi için uygulanacak en ideal yöntemin östrojen verilmesi olduğu kabul edilmektedir. 1970 -1975 yıllarında yapılan bir seri çalışma sonucunda progesteron ile karşılanmamış yüksek doz östrojen kullanımının endometrium ve meme kanseri riskini

arttırdığı ileri sürülünce östrojen replasmanından uzaklaşmıştır. Ancak sonradan yapılan geniş kapsamlı araştırmalar, progesteron ilavesi ile endometrial risklerin kaybolduğunu, ayrıca meme kanseri riskindeki artışın da belli bir süreye kadar klinik ve istatistiksel olarak anlamsız düzeylerde bulunduğunu göstermiş ve bunun üzerine menopozda östrojen kullanımı tekrar gündeme gelmiştir. ⁽¹⁾

Klimakteryuma bağlı olarak ortaya çıkan yakınmaların doğal yaşlanma düzeni içinde normal olarak ortaya çıktığı söylenebilirse de bireyler arası farklılıklar ve ortaya çıkan sonuçlar özellikle bazı yakınmaların tedavi gereksinimi doğurduğu gözlenmektedir. Bu nedenle, her kadın yaşlanma süreci içinde ortaya çıkacak olan östrojen eksikliği ve buna bağlı olarak ortaya çıkan yakınmalar hakkında bilgilendirilmelidir. Her kadın HT'nin yararlı etkileri konusunda aydınlatılmalıdır. Her kadın HT'nin kontrendikasyonları, istenmeyen etkileri ve ön görülen riskleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Klasik bir bilgi olarak klimakteryum sırasında ortaya çıkan belirtilerin ortadan kaldırılmasının yanı sıra yaşlılık döneminde görülen komplikasyonların önlenmesi amacıyla da HT uygulaması yapıldığından HT kullanım alanlarını aşağıda görüldüğü şekilde sıralamak uygun olacaktır ⁽¹³⁾:

- Vazomotor semptomlar.
- Genito-üriner atrofi
- Osteoporozun önlenmesi

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesi gibi olası sekonder faydaları günümüzde HT'nin kullanım amaçlarının dışında tutulmaktadır. ⁽⁴⁰⁾

Hormon tedavisinin avantajları:

- Vazomotor bulgular azalır.
- Genital sistemin atrofisi önlenir.
- Deri değişiklikleri azaltılır.
- Psikolojik rahatsızlıklar düzenlenir.
- Osteoporoz engellenir.

Hormon replasman tedavisinin kontrendikasyonları

Hormon Tedavisinin Kesin Kontrendikasyonları

- Gebelik
- Ciddi karaciğer hastalığı
- Endometrium kanseri
- Meme kanseri
- Östrojene bağımlı tümör varlığı

Hormon Tedavisinin Göreceli Kontrendikasyonları

- Endometriozis
- Tromboembolizm öyküsü
- Ateroskleroz
- Diabetes Mellitus
- Hipertansiyon
- Melanoma

2.2.2 Postmenopozal Hormon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

A. Östrojenler

Günümüzde postmenopozal replasman tedavisi amacıyla kullanılan başlıca östrojenler:
Doğal ve doğala yakın östrojenler

- 17-Beta östradiol
- Mikronize östradiol
- Östradiol valerat
- Östradiol
- Konjuge östrojenler
- Konjuge equine östrojen

Sentetik östrojenler

- Etinil östradiol
- Dietilstilbestrol

Etki ve metabolizma farklılıkları olduğu için, östrojenler ayrıca veriliş yoluna göre de sınıflanır. Daha sık kullanılan bu sınıflamaya göre östrojenler iki ana grup altında incelenir.

- Oral östrojenler
- Parenteral östrojenler
 - ✓ Transdermal östrojenler
 - ✓ Perkütanöz östrojenler
 - ✓ Transvajinal östrojenler
 - ✓ İmplantlar
 - ✓ Enjektabl östrojenler
 - ✓ İntranazal spreyler ve dil altı östrojenler

a. Oral Östrojenler

Barsaklardan emildikten sonra östron ve östradiol glukuronid'e dönüştürülerek önce portal yolla karaciğere gelirler ve buradaki konsantrasyonları, dolaşımdaki periferik konsantrasyonlarının yaklaşık 5 katına ulaşır. Oysa üreme döneminde overler ve yağ dokusu tarafından sentezlenen östrojenler karaciğere uğramadan önce dolaşıma katılarak öncelikle hedef hücre ve spesifik reseptörler üzerinde etkili olurlar İlk geçiş etkisi (first pass effect) adı verilen bu durum, hormon bağlayıcı globulin, pıhtılaşma faktörleri (özellikle faktör VII), renin substratı (anjiyotensinojen) ve lipoproteinler gibi bazı hepatik proteinlerin sentezini parenteral östrojen kullanımına oranla daha fazla artırır. Ayrıca gerek barsaklardan emilimi esnasında ve gerekse karaciğerdeki metabolizmaları sırasında daha fazla östron üretimi gerçekleştiğinden, oral replasman tedavilerindeki serum östron düzeyleri diğer yollara göre daha yüksek seviyelerde olup, E1/E2 oranı hemen hemen daima 1/1'in üzerinde bulunur. Östron seviyelerindeki bu yükselmenin klinik önemi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, safra kolesterol saturasyonunu artırarak, oral replasman tedavisinin komplikasyonlarından biri olan hepatobilyer patolojilere ve

özellikle safra taşı oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. ^(1,13)

Oral östrojenler, ilk geçiş etkilerinden dolayı bazı avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Dezavantajları arasında en önemlileri, metabolizmaları ile karaciğerde neden oldukları yüklenmenin yanında, renin substratı, faktör VII ve trigliserid düzeylerindeki artıştır. Ayrıca yüksek doz oral kullanımlarda, insülin rezistansı artarak glikoz toleransı bozulabilir. Tüm bunlara karşılık östrojenin karaciğer üzerinden lipid ve lipoprotein metabolizmasında meydana getirdiği olumlu değişimler (HDL-kolesterolde artış, lipoprotein (a), LDL kolesterol ve total kolesterolde azalma), ilk geçiş etkisinin en önemli avantajları arasında sayılabilir. Fakat yapılan çalışmalarda, östrojenin sağladığı lipid profilindeki olumlu değişimlerin, tüm kardiyoprotektif etkinin sadece % 25-30 kadarını oluşturduğu ve bunun da tek başına karaciğer üzerinden meydana gelmediğinin anlaşılması üzerine ilk geçiş etkisi eski önemini kaybetmeye başlamıştır. Çünkü östrojen, belirli lokalizasyonlardaki (ör: koroner arter, karotis ve serebral arterler gibi.) damarların duvarlarında daha belirgin olmak üzere, karaciğere bağlı olmaksızın antioksidan özelliği ile periferik lipoprotein metabolizmasını etkilemekte ve bu bölgelerde antiaterojenik özellik göstermektedir. ^(1, 13, 32)

Oral sentetik östrojenler (etinil östradiol, dietilstilbestrol v.s) metabolik yan etkileri ,uzun yarılanma ömürlerinden dolayı postmenopozal hormon replasmanında kullanılmamaktadırlar. Etinil östradiol oral kullanılan östrojenler arasında en güçlü olanıdır.

Konjuge östrojenler verildiğinde dolaşımdaki östrojenlerin büyük çoğunluğu östron formundadır. Çünkü bu madde 3 major komponentine metabolize olur. Bunlar; östron sülfat (% 50-60) ile normalde insan organizmasında olmayan equilin sülfat (% 20-30) ve dihidro equilin sülfat (% 15) dır. Günlük ortalama replasman dozu 0,625 mg olup bu miktar genellikle ideal serum estradiol düzeyi olan 40 -100 pg/ml'yi sağlayabilmektedir.

Östradiol oral alındıktan sonra barsak ve karaciğerde 17B-OH Dehidrogenaz ile östron ve östron sülfata yıkılır. Oral alımı sonrası uzun süre etkisini devam ettirebilmesi için esterleri veya kristalize hali kullanılır. Oral kullanılan östradiol esteri Östradiol Valerattır. Tedavi dozu 2 mg/gündür.

b. Parenteral Östrojenler

- **Transdermal Östrojenler**

Cilde yapıştırıldıktan sonra belirli bir günlük salınım hızları olan sistemler (TTS-transdermal Therapeutic System) ile uygulanan östrojenlerdir. Doğal östradiol içerirler ve günlük hormon salınım dozlarına göre 0,025-0,05-0,1 mg'lık formları vardır. Bu dozlar ile serum östradiol düzeyleri ortalama 40-200 pg/ml arasında tutarlar. Transdermal östrojen kullanımı, kardiovasküler sistem, kemik metabolizması ve vazomotor semptomlar üzerine oral kullanımlar kadar etkindir. Bunların yanısıra pankreas hücrelerinin glikoza cevabını oral östrojenlere göre daha fazla artırır, karaciğerde insülin klirensini hızlandırır ve bu yolla karbonhidrat metabolizmasına olumlu etki sağlar. İlk geçiş etkisi olmadığı için, normal replasman dozlarında karaciğerdeki pıhtılaşma faktörleri, renin substratı ve hormon bağlayıcı globulin sentezlerini etkilemez. Aynı zamanda antitrombin III seviyelerini oral östrojenlere oranla daha fazla artırır. Bu özelliklerinden dolayı hipertansiyon ve tromboembolik hastalık geçiren kadınlarda yüksek trigliserid seviyesi olanlarda tercih sebebidir. Ayrıca österon düzeylerini oral kullanımda olduğu kadar yükseltmediği için safranin kolesterol saturasyon indeksini bozmaz. Böylece oral yolun komplikasyonlarından biri olan safra taşı oluşumundaki artış transdermal sistemlerde görülmez. ^(1, 13)

- **Perkutanöz Östrojenler**

Genellikle alt karın bölgesi veya kol iç yüzü cildine sürülen ve 10 gramında 60 mg östradiol içeren jel preparatlardır. Avantaj ve dezavantajları transdermal sistemde olduğu gibidir. Tek farkı, sürülen miktar ve sahanın genişliğini her defasında aynı düzeylerde ayarlamak güçtür. Bu nedenle standart bir hormon seviyesi sağlanamayabilir. Buna karşın transdermal sistemin deride meydana getirdiği irritasyon ve allerjik reaksiyonlara, perkutanöz jel uygulamalarında daha az rastlanır. Günlük ortalama dozu 1,5-3 mg östradiol içeren 2,5-5 gram jele eşdeğerdir. Bu dozlarla ortalama serum östradiol seviyesini 70-110 pg/ml'ye ulaştırır. ⁽¹⁾

- **Transvaginal Östrojenler**

Özellikle ürogenital atrofilerde süratli etki sağlamak amacıyla kullanılan krem veya vajinal tablet şeklinde preparatlardır. Östrojenler vajina mukozasından süratle emilip dolaşıma katıldıklarından, sistemik replasman amacıyla hazırlanmış vajinal halka şekilleri de bulunmaktadır. Vajina mukozası, düşük doz östrojenlere bile cevap verebilir ve bu nedenle sistemik kullanımın kontrendike olduğu hallerde bile sadece atrofiyi düzeltmek için çok düşük dozlarda östrojen vajinal yolla kullanılabilir. Sistemik replasman amacıyla kullanılan vajinal östradiyolün avantaj ve dezavantajları, transdermal sistemde olduğu gibidir.⁽¹³⁾

Bazı hastalar oral veya transdermal östrojen ile vajinal atrofi konusunda tam olarak düzelme göstermezler. Lokal vajinal uygulama bu tür hastalar için anlamlıdır. Hızlı bir cevap alınmak isteniyorsa vajinal tedavi özellikle faydalıdır. Ek olarak östrojenin genitoüriner etkilerini isteyen ve sistemik tedaviden kaçınılması gereken pekçok kadın vardır. Sonuçta, bir metod ya da preparatın klinik yanıtta diğerlerine üstün olduğunu gösteren kanıtlar yoktur. Vajinal tedavinin yeterli olup olmadığını değerlendirmek için lateral vajinal duvardan vajinal pH'nın ölçümü basit ve ucuz bir yöntemdir. Vajende lateral ve 1/3 dış kısımdan bakılan asidik pH (<4,5) östrojen etkileri ile iyi korelasyon gösterir. Östrojen kremleri immatür ve atrofik vajinal mukozadan kolayca emilirler. Gerçekte başlangıç emilimi hızlıdır, ve dolaşımda yüksek konsantrasyonlara ulaşılabilir. Vajinal mukoza kornifiye oldukça emilim azalır. 0,3 mg konjüge östrojen haftada 2-3 defa uygulanarak minimal emilim ile vajinal atrofinin etkili tedavisi başarılabılır. Tablet olarak veya halkadan düşük doz alınan estradiol miktarı menopozal semptomları tedavi etmede yeterli değildir, fakat lokal ürogenital atrofiyi etkili şekilde düzeltir ve rekürren üriner sistem enfeksiyonlarını azaltır.

Sistemik emilim ortaya çıksada bu düşük doz metodlar ile dolaşımdaki estradiol düzeyleri normal postmenopozal aralıkta kalır. Kan düzeyindeki değişiklik çok düşüktür ve bu yüzden vazomotor semptomların düzelmesine neden olmayacaktır, buna rağmen uzun süreli tedavi endometrial kalınlığın ultrasonografik olarak takip edilmesini ve gerekirse biyopsi yapılmasını gerektirir. Meme kanseri atlatmış olan ve bu tedaviyi düşünen kadınlar için klinisyenler ve hastalar küçük fakat kesinlikle bilinmeyen bir riski kabul etmelidirler.

- **İmplantlar**

20-50-100 mg östradiol içeren ve cilt altına yerleştirilen implantlardır. Dozlarına göre 40-150 pg/ml arasında serum östradiol seviyeleri sağlar. En yüksek değerler, uygulamanın 3-6. ayları arasında görülür ve daha sonra süratle geriler. Bu nedenle implantlar 6 ay aralarla değiştirilir. HDL-kolesterolü artırır ve buna karşılık LDL-kolesterolü azaltarak lipid metabolizmasını olumlu yönde etkilerken hepatik proteinlerin sentezinde ve karbonhidrat metabolizmasında herhangi bir değişim yapmaz. Kemik metabolizması üzerinde ise diğer verilmiş yollarında olduğu gibi formasyonu artırıcı ve rezorpsiyonu azaltıcı etki gösterir. Bunların yanısıra, uygulama ve değiştirmede cerrahi işlem gerektirmesi, doz ayarlanmasının güçlüğü, serum östrojen değerlerinin kontrolsüzce yüksek düzeylere ulaşabilmesi ve endometrium üzerine kesintisiz etki sağlaması, implantların başlıca dezavantajları arasında kabul edilmektedir.

- **İntranasal Spreyler ve Dilaltı östrojenler**

Son yıllarda uygulanmaya başlanan yöntemlerdendir ve yeterli klinik çalışmaları yoktur. Östradiol içeren intranasal spreylere, uygulamayı takiben serum östron ve östradiol seviyelerini süratle yükseltir ancak bu değerler 3 saat sonra normal düzeylerine geri döner. Bu uygulama metodu "pulsed östrojen tedavisi" olarak bilinir. Bu nedenle kısa aralıklarla doz uygulaması yapmak gereklidir. Bazı kadınlarda kaşınma, aksırma ve rinore şeklinde nazal semptomlar ortaya çıkmıştır. Dilaltı uygulamalarda ise serum östrojen düzeyi en yüksek seviyesine yaklaşık 1 saat sonra ulaşır

B. Progesteronlar

Vücudumuzdaki asıl progestajen progesterondur. Sentez edilen progesteronun bir kısmı salgılanırken geri kalan kısmı hücrelerde östrojene, testosterona ya da kortikosteroidlere dönüştürülebilir. Dolayısı ile progesteron bu sayılan tüm steroidlerin prekürsörüdür. Progesteron kadında esas olarak overlerden salgılanır. Bu sekresyon menstrüel siklusun luteal fazında en fazladır.

Progesteronlar postmenopozal dönemde tek başlarına kullanılmamaktadır.

Progesteronların kullanım amacı östrojenin özellikle endometriumdaki etkilerini karşılamaktır. Östrojen, progesteron ile karşılanmadan kullanıldığı takdirde % 20-30 oranında hiperplaziye neden olur ve endometrium kanseri riskini yaklaşık 2,8-8 kat artırır. Ancak progesteron ilave edildiği zaman bu risk, replasman kullanmayan kadınlarla aynı düzeye ve hatta daha alt seviyelere düşer.^(1, 20) Progesteronun endometriumdaki antiöstrojenik etkisinin şu mekanizmalarla gerçekleştiği öne sürülmüştür. ⁽¹⁾

- Hücrelerdeki östrojen reseptör sayılarını azaltır.
- Hücre içinde 17-hidroksisteroiddehidrogenaz ve sülfotransferaz enzimlerini aktive ederek östradiyolün östrona dönüşümünü artırır.
- Bu etkilerle birlikte hücrenin mitotik aktivitesini azaltır.

Progesteronların doğal ve sentetik preparatları bulunmaktadır. Doğal progesteronlar, oral, transdermal ya da enjektabl formlardadır. Östrojenlerde olduğu gibi bunların da gastrointestinal sistemdeki emilimleri yeterli olmayıp süratle inaktive edildiklerinden, oral mikronize formları hazırlanmıştır. Doğal formlardaki progesteronların etki gösterebilmesi için yüksek dozlara gereksinim vardır. Aynı zamanda oral yoldan kullanımları için mikronizasyon işlemine tabi tutulmaları gereklidir. Postmenapozal replasman tedavisinde etki doz aralığının düşük olması sebebi ile ve aynı zamanda temel amaç olan endometriumdaki etkilerinin yüksekliği nedeni ile progesteron yerine progestagenlerin kullanımı tercih edilmektedir. Progestagenler, progesteron reseptörlerine bağlanabilme yeteneğine sahip ve onun biyolojik aktivitesini gösterebilen sentetik bileşiklerdir. Ve günümüzde kullanılan formları şu şekilde sınıflandırılmaktadır. Tablo: 5 'te günümüzde postmenopozal dönemde kullanılan progesteronlar gösterilmiştir. ⁽²⁰⁾

Tablo 5: Postmenopozal dönemde kullanılan çeşitli progesteronlar.

Pregnan Gurubu	Estran Gurubu (19 C'lu)	Gonan Gurubu (19 C'lu)
Medroksi progesteron asetat	Noretindron	Levanorgestrel
Megestrol asetat	Noretindron asetat	Desogestrel
Klormodion asetat	Noretinodiel	Norgestimate
Siproteron asetat	Etinodiol diasetat	Gestodine

1. Doğal Progesteronlar

Progesteron,
Mikronize progesteron
Didrogesteron

2. Progesteron yapısında olanlar (21 karbonlu)

17-0H Progesteron asetat
17-0H Progesteron kapionat
Medroksiprogesteron asetat (MPA)
Megesterol asetat
Siproteron asetat
Dihidrogesteron
Klormadinon asetat

3. Testesteron yapısında olanlar (19 karbonlu)

Levonorgestrel
Desogestrel
Gestoden
Nongestimat
Norgestrel Noretisteron
Noretisteron türevleri
Noretisteron asetat
Noretinodrel
Etinadiol diasetat
Linesterol

Farklı gestagenlerin endometrium üzerindeki koruyucu etkilerini sağlayan dozları; noretindron için 0,7 mg/gün, norgestrel için 115 µgr/gün, mikronize progesteron için 300 mg/gün ve medroksiprogesteron (MPA) için 10 mg/gün'dür. Özellikle HT sırasında sık kullanılan bir gestagenolan MPA'ın dozları oldukça tartışılmıştır.

Bu sınıflamada yer alan pregnan progestagenler, 21 atomlu olup pregnan nukleus içerirler ve doğal forma en yakın olan droglardır. Estran grubu ise, 19 karbon atomlu testosteron deriveleridir. Ve androjenik potensleri daha güçlüdür. Gonan grubu ise etki potensleri çok güçlü olan ve düşük dozlarda yüksek etki elde edilebilen droglardır. Daha çok kombine oral kontraseptiflerde bulunmalarına karşın, günümüzde postmenapozal replasman tedavisi amacı ile de parenteral ya da rahimiçi araç şeklinde kullanılabilirler.

C-21 progestagenler ve progesteron, steroidogenik etkileri nedeni ile mineralokortikoid etki gösterirler. Çünkü bu maddelere kolayca metabolize olurlar. Bu nedenle kilo alımı, ödem, mood değişimleri ve migren tipi baş ağrıları görülür. Aynı şekilde C-21 progestagenler ve progesteron, progesteronların temel etki mekanizmaları olan enzimler üzerindeki aktivitelelerinde, östrojen dönüşümünü azaltmakta yetersiz kalırlar ve bu nedenle rölatif östrojenik etkileri, C- 19 progestagenlere oranla daha yüksektir.

Genellikle yaygın kullanım şekli olan oral yoldan alınan progesteronların, karaciğer üzerinden lipid metabolizmasına negatif yönden etkileri vardır. Androjenik etkileri, testosteron türevlerine oranla daha az olduğu için 21 karbon atomlu progesteronlar, postmenopozal hormon tedavisinde daha yaygın kullanılmaktadır. Ancak lipid profilini olumsuz etkilemekle beraber, 19 karbonlu nortestosteron türevlerinin endometriumda sekretuar değişiklik yapabilme özellikleri daha yüksek bulunmaktadır. ^(1, 20, 46)

Önceki yıllarda, progesteronun meme dokusunda da antiöstrojenik etki göstererek, olası meme kanseri riskini azalttığı düşünülmekteydi. Günümüzde bu konu halen popüler ve kesinliğe kavuşmamış olup son yıllarda yapılan bazı çalışmalar östrojenle birlikte progesteron kullanıldığı zaman meme kanseri gelişmesi oranının arttığını göstermektedir. ⁽⁴⁷⁾

Pekçok kadın progestasyonel hormonlarla tedaviyi tolere edemez. Tipik yan etkiler memede hassasiyet, dolgunluk, akne ve depresyon'dur. Bu reaksiyonlar tedaviye devamı etkileyen anlamlı faktörlerdir.

Günümüzde yeni progestinlerin arayışı vardır. Drospirenone bunlardan bir tanesidir. 1-3 mg drospirenone ve 1 mg östradiol kombine olarak bulunmaktadır. Drospirenon, spironolakton analogu olup sentetik bir progestindir. Antialdesteron etkiye sahip drospirenone, antiandrojenik ve antimineralokortikoid etkileri ile de endojen progesterona benzemektedir. Memnuniyet verici sonuçlar rapor edilmektedir. ⁽³¹⁻³²⁾

- **Progesteron/progestagenlerin oral yol ile kullanımları**

Oral progestagenlerin postmenapozal kullanılan formları sıklıkla şunlardır:

1. Noretindron
2. Noretindron asetat
3. Medroksiprogesteron asetat
4. Siproteron asetat

Oral progesteron, mikronize formlarda bulunmaktadır. Aynı etkiyi gösterebilmesi için, sentetik progestagenlere göre çok yüksek dozlarda kullanılması gerekmektedir.

- **Progesteron/progestagenlerin parenteral yol ile kullanımı**

Bu kullanımda önemli olan salınan progestagen miktarının endometriumda antiöstrojenik etki gösterebilecek düzeylerde olabilmesidir. Doğal progesteronun deriden emilimi sentetik progestagenlere göre çok sınırlı ve azdır.

- **Progestagen içeren rahim içi araçlar**

Progestagenlerin sistemik olası yan etkilerinden korunmak üzere uygulanan bir yöntemdir. Günümüzde 20 mcg/gün salınımlı ve 5 yıl süreli levonorgestrel içerikli preparatlar bulunmaktadır. Lokal endometrial etkilerinden faydanıldığı gibi kontraseptif özellikleri nedeni ile menopozal geçiş dönemlerinde bu amaca da yönelik hizmet etmiş olurlar. Siklik sistemik doz oynamaları yaratmadıkları için mood değişimleri ve progesterona bağlı siklik semptomlar görülmez. Oral yol ile kıyaslandığında lipidler üzerine olumsuz etkiler görülmediği ve aynı zamanda endometrium üzerinde optimum sağladığı tespit edilmiştir.

- **Progesteron/progestagenlerin vaginal yol ile kullanımı**

Bu şekilde kullanımla ilgili çalışmaların çoğu üreme teknolojisi ile ilgili olarak yapılmıştır. Vaginal jel formun endometrium üzerine koruyucu etkisi gösterilmiştir.

- **Histerektomi Yapılan Kadınlar İçin Progestinler**

Progesteron ve sentetik türevlerinin özellikle plazma lipidleri ve lipoprotein konsantrasyonları üzerine olumsuz etkileri hep tartışılmıştır. Özellikle ilk üretilen 19-nortestosteron türevlerinin LDL seviyelerini yükselttikleri saptanmıştır. Bu nedenle hep savunulan görüş; “histerektomi olmuş bir hastada, HT kullanımı sırasında, gestagenlerin tedavi rejimine eklenmelerinin geçerli bir endikasyonu yoktur” şeklindedir.

Histerektomi yapılmış kadınlarda kombine östrojen-progestin rejimlerinin kullanılması gereken bazı özel durumlar vardır.

1. Karşılanmamış östrojenle tedavi edilen pelvik endometriozisli hastalarda adenokarsinoma bildirildiği için geçmişte endometriozis öyküsü olan hastalara kombine östrojen-progestin programı kuvvetle önerilmektedir. ⁽⁴⁸⁾ Ek olarak, endometriozis için histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yapılmış bir kadında histerektomi sonrası uzun yıllar karşılanmamış östrojen kullanımında endometriozis nedeniyle ortaya çıkan üretral obstrüksiyona sekonder, hidronefroza rastlanmıştır.

2. Rezidüel endometrium kalma potansiyeli taşıyan işlemler(örneğin supraservikal histerektomi) yapılan hastalar bir östrojen-progestin kombinasyonu ile tedavi edilmeli. Endometrial ablasyon yapılan hastalarda responsive endometrium sekestre edilebilir ve bu kadınlar için kombine östrojen-progestin tedavisi tavsiye edilir.

3. Bildirilmiş tirki; endometrium adenokarsinoması olup tedavi edilmiş olan hastalar rekürrens korkusu olmaksızın östrojen alabilir, fakat östrojen-progestin kombinasyonu progestasyonel ajanın koruyucu aktivitesi açısından tavsiye edilir. Tedavi postop hemen başlatılabilir.

C. Östrojen ve Progesteronun Hormon replasmanındaki kullanım protokolleri

Hormon replasman tedavisinin temel öğeleri olan östrojen ve progesteron, başlıca iki şekilde uygulanır. ⁽¹³⁾:

- Kesintili (siklik-ardaşık-sequential) tedavi protokolü
- Kesintisiz (devamlı-continuous) tedavi protokolü

Aslında başlangıçta şunu unutmamak gerekir ki, her iki yöntem arasında replasman tedavisinin temel amaçlarına yönelik önemli farklılık yoktur. Hasta uyumunu bozmamak temel hedefine göre kişiye uygun tedavi protokolünü düzenlemek çok önemlidir.

Kesintili tedavi protokolünün temel özellikleri:

- % 65-70 oranında periyodik çekilme kanamasının görülmesi
- Reprodüktif döneme benzer mood değişimleri, kilo alımı, mastodini
- Ara dönemlerde vasomotor semptomların görülmesi
- Düzenli kanamalar arasında patolojik kanamaların daha kolay fark edilmesi

Kesintisiz tedavi protokolünün temel özellikleri:

- Endometriumda atrofi
- Atrofiye bağlı kanamaların görülmesi
- Devamlı progesteron kullanımının etkileri
- Kemik metabolizmasında olumlu etki
- Lipid metabolizmasında olumsuz etki

Kesintili tedavide östrojen kullanımı çeşitli olabilir. Ya devamlı, hiç ara vermeden ya da ayda 5-7 gün ara verilerek kullanılır. Bu protokolün özelliğini belirleyen progesteronun kullanım şeklidir ve belirli bir dönem içinde belirli süre verilir. Bu da genelde uygulanan şekli ile ayda 12 gündür. Bu sürenin endometriumdaki östrojen etkisini nötralize etmesi açısından önemi vardır. Çünkü progesteronun bu etkisi bir aylık tedavi süresince optimum 12 gündür. Bu süreden az kullanımlar, endometriumda yeterli etki sağlayamazlar. Bu şekilde uygulanan tedavilerde progesterondan hemen sonra kadınların % 80-90 kadarında periodik çekilme kanamaları görülür. Bu durum, perimenopozal veya erken postmenopozal dönemdeki kadınlara göre istenen ve psikolojik açıdan rahatlama sağlayan bir özellik olarak kabul edilmektedir. Keza erken over yetmezliklerinde de, normal menstrüel kanam psikolojisi yarattığından dolayı, kesintili tedavi protokolleri tercih sebebidir. Ancak son yıllarda yapılmış çalışmalarda, uygun doz ve sürelerde dahi kesintili tedavinin 5 yıldan uzun süreli kullanılması halinde endometrium kanseri riskinin arttığı gösterilmiş, bu süreden sonra mutlaka devamlı tedavi protokolüne geçilmesi önerilmiştir.

Yine son yıllarda kesintili tedavilerin diğer bir şekli olan “uzun siklus kesintili tedavi” protokolleri gündeme gelmiştir. Amaç, hastanın daha uzun süreli sıklusa sahip olması ve dolayısıyla periodik kanamanın azalması, ayrıca kullanılan total progestagen miktarının azaltılmasıdır

Sıralı/ardışık rejimde, progestinler her ay 2 hafta uygulanmaktadır, aşağıdaki karşılaştırılabilir progestin dozları kullanılmaktadır. ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

- 5 mg medroksiprogesteron asetat veya
- 0,7 mg norethindrone veya
- 1 mg norethindrone acetate veya
- 200 mg mikronize progesteron.

Devamlı, kombine rejimde progestinler östrojenle aşağıdaki dozlarda birleştirilir. ⁽⁵²⁻⁵³⁾:

- 1,5 veya 2,5 medroksiprogesteron asetat veya
- 0,35 mg norethindrone veya
- 0,50 veya 1,0 mg norethindrone asetat veya
- 100 mg mikronize progesteron.

Postmenopozal hormon tedavisinde kullanılan dozda gittikçe azalan bir seyir sözkonusudur. Uzun yıllar, standart östrojen dozu 0,625 mg konjuge östrojen, 1-2 mg mikronize östradiol, 1-2 mg estradiol valerate veya 5 µg etinil estradiol gibi diğer östrojenlerin eşdeğer dozları şeklindeydi. Daha düşük dozların ortalama olarak bu standart dozlar kadar etkili olduğu ispatlandı, ve bu da klinisyenlere ve hastalara daha fazla seçenek imkanı verdi. 0,3 mg veya 0,45 mg dozlarında konjuge östrojenler 1,5 mg medroksiprogesteron asetat ile kombine edildiklerinde kemik dansitesinde etkili bir kazanç ortaya koyarlar (54, 55, 56, 57). 0,45/1,5 mg ve 0,3/1,5 mg "konjuge östrojen-medroksiprogesteron asetat kombinasyonları" niceliksel ve niteliksel olarak 0,625/2,5 mg kombinasyona benzer şekilde ve daha az mastalji ile vajinal atrofiyi iyileştirmektedir ve sıcak basmalarını düzeltmektedir. ⁽⁷⁷⁾ Bu düşük doz kombinasyonlarla eski standart dozlara kıyasla daha az ara kanamalar ve daha yüksek amenore oranları sözkonusudur. ⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾ Bu düşük doz konjuge östrojenlerde, progestin ile kombinasyon ilave bir etki ortaya çıkarır; bu yüzden bu düşük doz konjuge östrojenler progestin olmaksızın kullanıldıklarında sıcak basmaları üzerine olan etki çok büyük olmamaktadır. Doz-cevap çalışmasında, oral mikronize estradiole ilişkin en etkili doz günde 1 mg şeklindedir. ⁽⁶¹⁾ Etinil estradiol ve norethindrone asetat'ın düşük doz kombinasyonları (2,5 µg/0,5 mg) kemik kaybını önlemektedir ve sıcak basmalarını tedavi etmede yüksek doz kombinasyonlar (5,0 µg/1,0 mg) kadar etkilidir. ⁽⁶²⁾

D. Tibolon

Tibolon yapısal olarak oral kotraseptifler içinde kullanılan 19-nortestosteron progestinler ile ilişkilidir; öte yandan, aktivitesi metabolizmasına bağlıdır. Tibolon insanlarda ve primatlarda biyolojik olarak aktif 3 ürüne metabolize edilmektedir; 3 α -hidroksi (3 α -OH) metaboliti ve 3 β -hidroksi (3 β -OH) metaboliti östrojen agonisti özelliklerine sahiptir, öte yandan Δ -4 ketoizomer'in progestojenik ve androjenik etkileri vardır. ⁽⁶²⁻⁶³⁾ Bu ürünler Etinil Östradiole göre 1/30 östrojenik, noretisterona göre 1/8 progestagenik ve metil testosterona göre ise 1/50 oranında androjenik olmak üzere her 3 steroidin zayıf aktivitesini gösterir. Günlük doz 2,5 mg'dır ve oral yol ile alınır. Metabolitlerin sitokrom P450 enzimleri üzerine çok zayıf bir etkisi sözkonusudur ve birlikte alınan ilaçlarla etkileşim beklenmemektedir. ⁽⁶⁴⁾

Tibolon'un metabolizması karaciğer ve barsak ile sınırlı değildir. Önemli etkiler spesifik lokal doku metabolizması ile açıklanmaktadır. Örneğin Δ -4 izomeri primer olarak endometriumda üretilmektedir, progesteron reseptörüne bağlanmaktadır ve endometriumu östrojenik metabolitlerin agonist etkilerinden korumaktadır. ⁽⁶⁵⁾

Kadınların postmenopozal hormon tedavisi kullanmasını asıl olarak sağlayan motivasyon kaynağı menopozal semptomlardır. Tibolon bu konuda hem hastalar hem de klinisyenler için çekici bir seçenektir. Klinik çalışmalar ortaya koymuşturki; tibolon'un sıcak basmaları ve vajinal kuruluk üzerine östrojenik faydalı etkileri vardır. Yeterli sayıda çalışma göstermiştirki; günde 2,5 mg tibolon sıcak basmalarını tedavi etmede standart postmenopozal hormon rejimleri kadar etkilidir. ⁽⁶⁶⁾ 1,25 mg'lık dozun etkili olması uzun zaman alır, ve bu dozda inatçı sıcak basmaları insidansı yüksektir. Tibolon tedavisi vajina üzerinde östrojenik bir etki sağlar. Günde 2,5 mg tibolon vajinal kuruluğu ve disparoniye düzeltir, ve çoğu çalışmada tibolon östrojen tedavisi kadar etkili bulunmuştur. ⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾

Tibolon için bir avantaj da cinsellikle ilgili çalışmalarda bulunmuştur. Prospektif olarak, tibolon ile östrojeni veya östrojen-progestin terapisini kıyaslayan randomize çalışmalarda bulunmuşturki; tibolon kullanımı ile daha iyi cinsel yanıt ilişkilidir. Tibolon ile plaseboyu kıyaslayan çalışmalarda libidoda bir artış bildirilmiştir ve sonuçlar androjen tedavisi ile kıyaslanabilir düzeydedir. Toplam etki olarak cinsel ilgide ve performansta, uyarılma ve orgazmda artış ortaya çıkmaktadır. ⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾

Vasodilatasyon yapıcı ve aynı zamanda fibrinolitik aktiviteyi artırıcı özelliği pıhtılaşmayı önlerken, trigliserid düzeylerinde sağladığı anlamlı azalma, lipid metabolizması üzerindeki önemli etkilerinden biri olarak kabul edilir. Buna karşılık androjenik etkilerinden dolayı HDL düzeylerinde belirli bir süre geçiş azalması oluşturur. Bunların yanı sıra total kolesterol ve LDL düzeylerinde belirgin bir değişim yapmazken, lipoprotein (a) düzeylerini azaltır.

İnsülin rezistansı olan kadınlarda tibolon tedavisi insülin sensitivitesinde artış ile ilişkilidir. Bu yüzden, tibolon diabeti olan postmenopozal kadınlarda cazip bir seçenektir. Tibolonun hipertansiyonlu hastalarda kan basıncı üzerine olumsuz etkileri olmaz. Pekçok ülkede 15 yıldan fazla kullanılmasına rağmen tibolona bağlı artmış venöz tromboz riski bildirilmemiştir. Öte yandan, bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tibolon endometrial proliferasyonu stimüle etmez. Bunun nedeni endometriumda aşırı üretilen tibolon metaboliti olan Δ -4 izomeridir, bu izomer progesteron reseptörüne bağlanır ve endometriumu 2 östrojenik metabolitin agonist etkilerinden korur. ⁽⁶⁵⁾ Bu koruyucu etki uzun süreli insan çalışmaları ile ortaya konmuştur. Tibolon ile bildirilen ara kanamalar oranı kombine östrojen-progestin tedavisindekiyle kıyaslanabilir düzeydedir, fakat bazı raporlar göstermektedirki; oran tibolon ile daha düşüktür. Ek olarak, amenore daha hızlı sağlanır; tibolon'la tedavi edilen kadınların % 90'ında 6 ay içinde amenore gelişir. ⁽⁷¹⁻⁷²⁾

Meme karmaşık bir östrojen fabrikasıdır. Meme dokusu östrojen yapımında ve östrojenlerin sülfatlarına (sulfotransferaz) dönüştürülmesi için gerekli tüm enzimleri (sulfataz, aromataz, ve 17β -hidroksisteroid dehidrogenaz) içerir. Estrone sülfat konsantrasyonları memede yüksektir (plazmadan daha yüksek), kanser dokusunda daha yüksektir. Bu durum postmenopozal kadınlarda çok az sistemik östrojen düzeyleri ile başılır, bu da lokal bir mekanizmanın olduğunun göstergesidir.

Tibolon meme hücrelerinin proliferasyonunu stimüle etmez ve aktif östrojenin meme dokusundaki konsantrasyonunu düşürmek için memedeki enzim aktivitesine etki eder. Tibolon hücrel farklılaşmayı artırır ve apoptozisi stimüle eder. Tibolonun in vitro hücre kültürü çalışmalarında tümör dokusu üzerine gelişimi inhibe edici etkisi ileri sürülmüştür. Postmenopozal hormon tedavisi, östrojen kullananların % 10-20'sinde ve östrojen-progestin kullananların % 20-35'inde mammografide meme dansitesini artırır, bu etki tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar. ^(70, 73) Aksine, tibolon meme dansitesini artırmaz

ve östrojen tedavisinde görülenlerden daha az mastaljiye neden olur. Tibolon özellikle ileri yaş ve meme problemi bulunan kadınlarda tercih edilmektedir. Çünkü erken dönemlerde vasomotor semptomlar üzerindeki etkileri zayıftır.

Tibolon postmenopozal kadınlarda östrojen gibi veya östrojen-progestin tedavisi gibi etkili olarak kemik kaybını önler. Kemikler üzerine faydalı etki östrojen reseptörüne etki eden östrojenik metabolitlere bağlanabilir.

Tibolon hormonal tedavi için ve postmenopozal kadınlarda uygun bir seçimdir. Farklı ve değişken metabolizması nedeniyle tibolon'un farklı dokular üzerinde farklı etkileri vardır; bu etkiler toplamda olumlu bir risk-fayda profili ortaya koymaktadır.

E. Androjenler

Menopoz sonrası üretilen toplam testosteron miktarı azalmaktadır, çünkü primer kaynağın (androstenedion'un periferik dönüşümü) miktarı azalmaktadır. Androstenedion'un kandaki erken postmenopozal düzeyi genç erişkin döneme göre yaklaşık % 62 azalmaktadır. Öte yandan, testosteron'un kan düzeylerindeki menopozal düşüş çok fazla değildir; bazı kadınlarda hiç düşüş olmazken bazılarında % 15'e kadar düşüş olur. Bu düşüş nedeniyle bazıları androjen tedavisinin postmenopozal peryotta gerekli olup olmadığını tartışmaktadır. ⁽¹⁴⁾

Androjen tedavisinin potansiyel faydaları; psikolojik durumda düzelme ve cinsel istekte artışı içermektedir. Öte yandan bu etkiler, göreceli yüksek dozlarda androjen verilmesi ile bildirilmiştir. Herhangi bir faydalı etkinin karşılığında istenmeyen etkilerde ortaya çıkacaktır; virilizasyon (akne, alopesi, hirsutizm gibi) ve kolesterol-lipoprotein profilinde negatif etki. Östrojen tedavi programına testosteron eklenmesiyle kemikler üzerinde veya sıcak basmalarının düzelmesine ilişkin ek olarak faydalı etkiler sağlandığı bildirilmiştir. ⁽¹⁴⁾

Şu konuda şüphe yoktur; androjenin farmakolojik miktarları libidoyu artırabilir, fakat bu miktarlar istenmeyen yan etkiler de oluştururlar. Ek olarak, yüksek doz androjen alan hastalar sıklıkla bu tedaviye bağımlı hale gelmektedirler. Hasta ve klinisyen azalmış libidonun psikososyal durumlarla açıklanamadığı konusunda ikna olmuşlarsa küçük miktarlarda androjen desteği sağlanabilir. Bu durumlarda lipid profili dikkatle takip edilmeli. Herhangi bir pozitif klinik yanıt bir plasebo etkisi de olabilir. Bizim tercih

ettiğimiz metod; bir testosteron ürününü, total testosteron kan düzeyini ölçüp düzeyi 20- 80 ng/dL arasında tutacak şekilde kullanmaktır. Dünyada farklı bölgelerde mevcut olan değişik ürünler şunları içermektedir; testosteron undecanoate(oral kullanılır), sublingual mikronize testosteron, intramusküler enjeksiyon, subkutan implantlar, ve transdermal preparatlar. Örneğin, testosteron transdermal jel (AndroGel) 5 mg/gün şeklinde kullanılabilir, başlangıç dozu 1 mg/gün'dür. Testosteron undecanoate çok yüksek testosteron düzeyleri ortaya çıkarabilir, değişkenliği fazladır ve önerilmemektedir.

F. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)

Son yıllarda gündeme gelen maddelerdir. Östrojen reseptörlerinin özelliklerinden faydalanılarak hedef dokuda spesifik ve seçici etki sağlanır. Meme dokusunda anti östrojenik etki göstermeleri en önemli dayanak noktası olmuştur. Meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen endometrium üzerindeki proliferatif etkisi yüzünden tercih edilmezken endometriumda etkisi olmayan raloksifen son yıllarda osteoporozun önlenmesi amacıyla kullanım alanı bulmuştur. Kemik ve lipid profilleri üzerine olumlu etkileri olmasına rağmen vazomotor semptomları arttırması ve kramplara neden olmasından dolayı ile hasta uyumsuzlukları ortaya çıkmaktadır. ⁽¹⁴⁾

Tamoksifen, raloksifen, toramifen ve kломifen SERM grubu ilaçlardır. Bunlar içinde raloksifen ve bir ölçüye kadar da toramifen, postmenopozal semptomların tedavisinde kullanılmaktadır.

- **Raloksifen**

Raloksifen, tamoksifene benzeyen ikinci jenerasyon SERM'dir. Klinik kullanımı kemik yıkımını azaltıcı ve kemik formunu koruyucu etkisindedir. Yapılan çalışmalarda kemik dansitesini arttırdığı ve kemik kırıklarını azalttığı gösterilmiştir. Östrojenlerin ve tamoksifenin aksine endometrium üzerine etkisi rahatsız edici değildir. Serum kolestrolünü ve LDL düzeylerini düşürmekte, ancak HDL üzerine etkili olmamaktadır. Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi tartışmalıdır, ancak thromboembolik olayları arttırdığı bilinmektedir. Meme kanseri riskini azalmaktadır, ancak ilk sıra seçilecek ilaç grubunda değildir.

Günümüzde kullanımı osteoporozis ile sınırlı tutulmaktadır. Oral kullanımı takiben hızla emilmekte ve glukunorat konjugatları ortaya çıkmaktadır. % 95 kadarı plazma proteinlerine bağlıdır. Enterohepatik sıklusa girer ve ağırlıklı olarak safra yolu ile atılır. Kullanımı sırasında derin ven trombozlarına, akciğer embolilerine ve retinal ven trombozlarına dikkat edilmelidir. Damar problemi olanlarda ve trombofilik hastalarda kullanılmamalıdır.

Raloksifen kullanımı konusunda farklı görüşler olsada genelde 60 mg'lık doz 1-2 yıl kadar takip altında tavsiye edilmektedir. ⁽²⁾

Raloxifene'in endometrium üzerine proliferatif etkisi yoktur fakat kemik ve lipidler üzerinde olumlu yanıtlar ortaya çıkarır. ⁽¹⁴⁾ MORE çalışması (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation = Raloksifen Değerlendirmesine İlişkin Çoklu Sonçlar) osteoporotik kadınlarda raloksifen'e ilişkin dünya çapında bir klinik çalışma idi. 4 yıl sonra osteoporozu olanlarda raloksifen tedavisi ile vertebral kırıklarda % 50 azalma görüldü. En önemli yan etki venöz tromboembolizm riskinde 3 kat artış olması idi. Raloksifen (ve tamoksifen) venöz tromboembolizm riskini östrojenle paylaşırlar. ⁽⁷⁴⁾ Yani üç ilacın da belli oranda venöz tromboembolizm riskleri vardır. Ve tromboemboli vakaları uygulamanın başlangıcından sonraki ilk 2 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Az sayıda kadında raloksifen ile sıcak basmaları ortaya çıkmıştır. MORE çalışmasında raloksifen tedavisi bilişsel fonksiyonlarda negatif ya da pozitif bir etki ortaya çıkarmamıştır. ⁽⁷⁵⁾ Bu çalışmada raloksifen alan kadınlarda östrojen reseptör pozitif meme kanseri insidansında % 80 azalma görülmüştür, fakat eldeki sayılar azdır.

- **Diğer SERM'ler**

Toramifen nisbeten yeni bir ilaç olup tamoksifen benzeri etkiye sahiptir. Ancak tamoksifenin endometrial doku üzerindeki gösterdiği olumsuz etkilere sahip değildir. Metastatik meme kanseri olgularında kullanılmaktadır. Postmenapozal osteoporoziste, özellikle meme problemi ve endometrial sorunları olanlarda kullanılabilir. Tamoksifen ve klomifen kullanım alanları daha farklı olduğundan burada detaya girilmeyecektir.

2.2.3. Menapozda diğer tedavi seçenekleri

A. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Vazomotor semptomlar için tedavi seçeneği hormon tedavisidir. Öte yandan, hormon tedavisini alamayacak olan ya da istemeyen önemli sayıda kadın vardır. Son zamanlardaki mevcut alternatif tedavilerin orta düzeyde faydası vardır.

Son birkaç yılda, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) sıcak basmalarını tedavide anlamlı etkiler ortaya koymuşlardır. Bu konuda çalışılmış olan ilaçlardan bazıları fluoksetin, paroksetin, ve venlafaksin'dir. Yayınlanmış raporlar göstermiştir ki; daha büyük ve daha uzun klinik çalışmalar yapılmaktadır, ve belkide bu soruların cevapları ortaya çıkacaktır. O zamana kadar, vasomotor semptomların tedavisinde SSRI'lar hormon tedavisinden sonra en iyi tedavi seçeneği gibi görünmektedir. (14)

B. Fitoöstrojenler

"Fitoöstrojenler" terimi, östrojenik aktiviteleri olan nonsteroidal bileşenlere ilişkin veya östrojen aktivitesiyle bileşenlerine metabolize olan maddelere ilişkin tanımlayıcı bir terimdir. Fitoöstrojenler 3 gruba ayrılır.

Yaklaşık 300 bitkide mevcuttur (özellikle baklada çok bulunurlar), ve östrojen reseptörlerine bağlanırlar. Soya fasulyesi zengin bir fitoöstrojen kaynağıdır; izoflavon'lar, genistein ve daidzein içerir, izoflavonlar fitoöstrojenlerin en yaygın formudur.

Fitoöstrojenler 3 grupta incelenir:

1. İzoflavon'lar (genistein, daidzein, glycitin): Soya fasulyesi, mercimek, nohut
2. Lignan'lar: Keten tohumu, tahıllar, sebzeler, meyveler
3. Komedan'lar: Ayçiçeği tohumu, fasulye filizleri

Fitoöstrojenlerin karışık östrojenik ve antiöstrojenik aktiviteleri vardır, bu etki hedef dokuya göre değişir (Tablo 6).

Japonlar ortalama günde 50 mg izoflavon alırlar, geri kalan Asya ülkelerinde bu miktar 25-45 mg'dır, ve Batı ülkeleri günde 5 mg'dan az alırlar. (76-77)

Tablo 6: Fitoöstrojenlerin Etkileri

Fitoöstrojenlerin Klinik Etkilerinin Özeti	
Sıcak basmaları	Belirsiz etki
Koroner kalp hastalığı	Zayıf etki
Kemik	Etki yok
Kognitif fonksiyonlar	Bilinmiyor
Meme	Koruyucu olabilir
Endometrium	Etki yok
Vajen	Etki yok

Şu konuda fikir birliği sağlanmıştır; fitoöstrojenlerin uterus ve vajen üzerinde etkileri yoktur. ⁽⁷⁸⁾ Vajinal kuruluk ve dispareni üzerine faydalı bir etki beklenemez; öte yandan, endometrium üzerine proliferatif stimulus yokluğu fitoöstrojen alımına ilişkin istenen bir olaydır. Şu an için tavsiye edilen alımın (günde 50-60 mg izoflavon) koroner kalp hastalığı üzerine bazı etkilerinin olması beklenmektedir, bu miktar 25 gr soya proteininde bulunmaktadır. Anormal lipid profili olan kadınlarda koroner kalp hastalığı üzerine faydalı bir etki beklenmektedir; (total ve LDL-kolesterol'de azalma ve vasküler reaksiyonda artış ile olan etki) etkinin boyutu tam olarak bilinmemektedir.

C. Kalsitonin

Antirezorptif ajan olan kalsitonin, tiroid parafolüküler veya C hücreleri tarafından sentez edilen bir peptid hormondur. Kalsitoninin esas rolü, kemik mineral metabolizmasını düzenlemektir. Bunu osteoklastlar ve dolaylı yoldan PTH üzerine dizginleyici etkisiyle gerçekleştirir.

Kemikte, özellikle reseptörleri açısından zengin olan osteoklastların matürasyonunu bloke ederek sayısını ve aktivitesini azaltır. Postmenopozal dönemde vertebra fraktürlerinde 2/3 oranında azalma sağladığı ileri sürülmektedir. En sık kullanılan formlar intranazal sprey ve cilt altı enjeksiyonlardır. Yan etkileri, özellikle yüksek doz uygulamalarda ortaya çıkan hipokalsemi ve iki yıldan uzun süreli kullanımında ortaya çıkan antikalsitonin antagonistlerinin tedavi edici etkiyi azaltmasıdır. ⁽⁷⁹⁾

D.Bifosfonatlar

Bifosfanatlar kemik yapısını etkileyen nonhormonal antirezorptif ilaçlar arasında önemli yer işgal ederler. Kemikte hem formasyonu hem de rezorpsiyonu inhibe edici özelliğe sahip olmakla birlikte, düşük standard dozlarda rezorpsiyonu inhibe etme özellikleri daha yüksektir. Bu etkilerini osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek gösterirler. Kandaki yarılanma ömürleri kısa, buna karşın kemik dokusundaki yarılanma ömürleri uzundur. Osteoblast ve osteoklastlar arasında çalışma dengesini kurmak amacıyla kesintili tedavi uygulanır. Başlıca formları etidronat, klodronat, pamidronat, alendronat, tiludronat ve risedronat'tır. Östrojene yardımcı olarak kullanılabileceği gibi östrojen uygulanamayan postmenopozal kadınlarda kalsiyum ile kombinasyonları önerilen tedaviler arasındadır. ⁽⁸⁰⁾

E. D-Vitamini

Bir sterol hormon olup 7-dihidroksikolesterolün ultraviyole ışınlarının etkisiyle deridekolekalsiferole çevrilmesi sonucu sentezi başlar. Karaciğerde 25-hidroksilasyon, böbreklerde 1-alfa hidroksilasyon basamakları ile aktif vitamin D3 olan 1,25 dihidroksi kolekalsiferole kadar devam eder. Farmakolojik dozlarda osteoblastlardan osteoklastik benzeri hücre formasyonunu stimüle eder. Kemik rezorpsiyonunu hızlandırır. Postmenopozal 18 aylık tedavi sonrası total kemik fraktürlerinde % 32, femur başı fraktürlerinde ise % 50'ye varan oranlarda azalma sağlar. ⁽¹⁾

F. Kalsiyum ve florid

Antirezorptif ajanlar arasındadır. Vücutta başlıca üç form halinde bulunur:

- 1) İyonize form
- 2) Proteine bağlı form
- 3) Bileşik halinde

İyonize form biyolojik aktif formdur. Postmenopozal dönemde östrojenin azalmasınave dolayısıyla vitamin D sentezindeki yavaşlamaya bağlı olarak kalsiyum emilimi % 40 oranında azalma gösterir. Premenopozal kadınlarda kalsiyum dengesinin devamı için gereken kalsiyum miktarı 1000 mg/gün ve postmenopozal kadınlar içinse 1500 mg/gün olarak bulunmuştur. ⁽⁸¹⁾

Florid formasyon stümülasyonu yapan bir maddedir, osteoblast proliferasyonunu hızlandırır. Günümüzde en sık kullanılan formları sodyum florid, sodyum monoflorofosfat, kalsiyum monoflorofosfattır.

2.3. Hormon tedavisinin riskleri

2.3.1. Endometrium kanseri

1975 yılının sonlarında yapılan çalışmalarda östrojen ile yapılan hormon tedavisinin postmenopozal devredeki kadınlarda endometrium kanseri riskini dört-yedi kat arttırdığı gözlenmiş olup bu bulgu sonradan yapılan epidemiyolojik çalışmalarla doğrulanmıştır. ^(82, 83) Hormon tedavisi kesildikten beş-on yıl sonra bile hiç tedavi edilmemiş kadınlara oranla daha yüksek riskin olduğu belirlenmiştir. ⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾ Bu nedenle hastanın tedavisi kesildikten sonra iyi bir şekilde izlemi önemlidir.

Östrojenin kanserojen etkisi, endometrium hücrelerinde mitotik aktivitede hızlanmaya neden olmasındandır. Progesteron ise östrojenin mitotik etkisini bloke etmektedir.

Esas olarak endometriyumdaki östrojen reseptör konsantrasyonunun azalması ve daha geri planda ise östradiolün daha az etkili östrona metabolize olmasını provake etmesi ve endometriumun sekresyon fazına sokması ile gerçekleşir. Postmenopozal östrojen uygulanan kadınlarda endometrium varsa mutlaka progesteron eklenmelidir. Progesteronun endometriyumdaki hiperplazi ve kanser riskini azaltıcı etkisi dozdan çok kullanım süresine bağlıdır. Nitekim östrojenin hiperplazi riskinde meydana getirdiği % 20-30 oranındaki artış, yedi gün progesteron ilavesi ile % 4'e, on günde % 2'ye ve 12 günde ise % 0'a iner.

Kısacası ayda optimum 12 gün progesteron ilavesi yapılarak kullanılan östrojene bağlı olan hiperplazi ve endometrium kanser riskindeki artış ortadan kaldırılır. Devamlı tedavi protokollerinde ise progesteron kullanımı süreklidir ve bunun sonucu olarak endometriyumda atrofik değişiklik meydana gelir. ⁽¹⁾

Raloksifen ve Tibolon kullanımının endometrium kanseri riskini arttırmadığı vurgulanmaktadır. ⁽⁸¹⁾ Tedavi şekli ne olursa olsun tedavi altındaki bir kadında şüpheli kanamalar görülürse, endometrium mutlaka görüntüleme ve histolojik incelemeye tabi tutulmalıdır. ⁽⁸⁶⁾

2.3.2. Meme kanseri

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Başta gelişmiş batı ülkeleri olmak üzere kadınlarda kanser ölümlerinin en sık nedeni olarak bilinir. 50 yaşındaki bir kadında geriye kalan yaşam süresince meme kanseri görülme olasılığı yaklaşık % 10'dur. (87)

Hormon tedavisinin ilk yıllarında kontrolsüz, yüksek doz ve sentetik preparatların uzun süre kullanımları ile meme kanseri insidansında meydana gelen artış uzun yıllar bu tedaviden korkularak uzaklaşılmasına sebep olmuştur. Fakat günümüzdeki sonuçlar kâr ve zarar dengesi göz önüne alındığında risk oranlarının tedaviyi önleyecek oranda yüksek olmadığını ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalara göre beş yıl sürekli kullanım için hiçbir risk artışı saptanmadığı halde, sekiz yıldan daha fazla kullanımlarda 15 yıla kadar yaklaşık % 20-30 risk artışı ileri sürülmektedir. (1, 81)

2003 yılında yapılan Milyon Kadın Çalışması'nda, yakın zamana kadar hormon tedavisi alanların hiç almayanlara göre meme kanseri açısından daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır. Östrojen alanlarda risk 1,30 kombine tedavi alanlarda 2,0 ve Tibolon alanlarda 1,45 risk bulunmuştur. Bu çalışmaların sonuçlarını irdelerken olgu seçiminin özelliklerini, çalışma grubu içindeki hastalıklı grubun sayısını, bir risk artışı varsa bunun anlamlılığı ve hastalık oluşturmaya katkısı bulunabilecek diğer faktörlerin etkisini bir bütün olarak değerlendirmek gerekmektedir.

Östrojen dozunun meme kanseri riski ile ilişkisi açısından yapılan birçok çalışmada net bir sonuç elde edilememiştir. Östrojene progesteron eklenmesinin meme kanseri riskine olan etkisini inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Bir kısmı meme kanseri riskini arttırmadığını göstermektedir.

Progesteronun meme dokusunda mitotik aktiviteyi artırması progesteronun riskli olacağını düşündürmektedir. Ayrıca progesteronun lipidler üzerindeki etkisi göz önüne alınarak ve meme kanseri riskini net olarak azaltmadığı gerçeğinden yola çıkarak, eğilim histerektomize kadınlarda hormon tedavisi uygulamalarına ilave edilmemesi yönündedir. (81)

Hormon tedavisinin selim meme hastalıkları üzerine etkisi önemli bir konudur. Selim mastopatilerin bir bölümü meme kanseri açısından risk taşımakla birlikte hormon

tedavisinin ilave bir risk artışı yapmadığı kabul edilmektedir. Özellikle yaygın olarak görülen fibrokistik değişimler için kontrendikasyon teşkil etmezler.

Meme kanserli bir olguya hormon tedavisi kararı alınırken tümör büyüklüğü, tümör tipi, tümör hitolojisi, reseptör pozitifliği ve aksiller lenfadenopati pozitifliği gibi parametreler dikkate alınmalıdır. Ayrıca hekim tedavi kararı alırken konunun ayrıntılarını hasta ile ayrıntılı bir şekilde tartışmalı ve son tedavi kararını hastaya bırakmalıdır. ⁽⁸¹⁾

Raloksifen ve Tibolonun meme kanseri açısından düşük riske sahip olması geniş çalışmalar sonucunda postmenopozal dönemde yaygın kullanıma neden olabilir. Hormon tedavisinin meme kanseri riski açısından korkutucu yönü olması nedeniyle hastalar düzenli takip edilmeli ve mammografik kontrolleri yapılmalıdır. ⁽⁸¹⁾

2.3.4. Safra kesesi hastalıkları

Östrojen tedavisi, safra kesesi hastalığı riskini hormon almamış kadınlara oranla iki kat arttırmaktadır. ⁽⁸⁸⁾ Oral östrojen kullanımlarında serum östrojen düzeyleri diğer formlara göre daha yüksektir. Östron, safra kolesterol saturasyon indeksini artırarak safranin kolesterol içeriğini değiştirir ve böylelikle taş oluşumunu artırır. Parantral östrojenler safra ile ilgili risk taşımazlar. ⁽¹⁾

2.3.5. Tromboemboli

Oral kontraseptiflerin kullanımı ile birlikteliğinin açıkça belgelenmesine rağmen östrojen tedavisine eşlik eden artmış tromboflebit riski yoktur. Standart dozda konjuge östrojen kullanılması ile venöz trombozis ve pulmoner emboli riski yoktur. Ancak kardiyovasküler hastalığı olan kadınlarda bir miktar artmış risk görülmektedir. ⁽⁸⁹⁾

2.3.6. Hipertansiyon

Yüksek doz formüllerin kan basıncı artışına neden olduğunun bulunmasından dolayı hipertansiyon oral kontraseptiflerin relatif komplikasyonlarından biridir. Tersine östrojen tedavisinde kullanılan düşük doz östrojenin kan basıncı üzerine minimal etkisi vardır. ^(89, 90)

2.3.7. Karbonhidrat metabolizması

Yapılan çalışmalar östrojenin glikoz seviyesini etkilemediğini, ancak glikoz toleransını bozduğunu, bunun nedeninin de glikoz emiliminde ve glikoz yüklenmesinde oluşan plazma insülin pikinde gecikme ile olduğu gösterilmiştir.⁽⁹¹⁾

2.4. Meme ve Menopoz

Obstetri ve jinekoloji uzmanlık dalı, kendini, kadınlara tüm hayatları süresince sağlıklı yaşamlar sağlamaya adanmıştır. Meme sağlığı hakkındaki kaygılar, puberteden menapoza kadar tüm sosyoekonomik düzeylerdeki kadınlar için ortaktır. Kadının aile doktoru, obstetrisyen/jinekoloğu, sadece meme kitlelerinin tespit edilmesinde artan bir şekilde rol almakla kalmayıp, aynı zamanda bu lezyonların tanı, değerlendirme ve tedavilerinde de rol almaktadırlar.

Her ne kadar birçok meme semptomunun etiolojisi benign bir hastalık olsa da, yardım isteyen kadınlar için en motive edici faktör, genellikle kanser korkusu olmaktadır. Meme kanseri, kadınlar arasındaki en sık kanser olup, Amerikan Kanser Birliği (ACS), 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 183.000 olgu olacağını tahmin etmektedir.⁽⁸²⁾ Meme kanseri, kadınlardaki kanserden ölüm sebepleri arasında akciğer kanserinden sonra gelmektedir ve bu da meme kanserini korkunç bir düşman haline getirmektedir. Günümüzde istatistikler her 8 kadından birinde meme kanseri geliştiğini göstermektedir.⁽²⁾

2.4.1. Embriyoloji ve Anatomi

Memeler veya meme bezleri, memelilerin ayırdedici bir özelliğidir. İnsanlarda, bu bir çift bezin embriyolojik differansiasyonu, fetal gelişimin beşinci veya altıncı haftasında başlamaktadır.

Meme veya meme bezi, pektoralis majör, serratus anterior ve eksternal oblik kasların üzerindeki süperfisyal fasianın iki tabakası arasında yer alan ileri düzeyde

modifiye salgı yapan bir bezdir. Sınırlarını üstte ikinci kaburga, medialde sternum, altta altıncı interkostal boşluk ve lateralde de midaksiller çizgi oluşturmaktadır.

Meme lobları, radial bir yapıda düzenlenmiştir (15-20 lob). Her lob birçok lobül içermektedirler. Her lobül, 10 ile 100 arasında alveol veya tubulosakküler sekretuar birimlerden oluşmaktadır.

Meme dokusu, çok geniş bir arterial ve venöz sistem ile desteklenmektedir. İnternal torasik (internal mammary) arterin anterior perforan dalları, memenin medial ve merkezi bölgelerini beslemektedir.

Memenin venöz ve lenfatik drenajı, yüzeysel ve derin arterlerin yollarını izlemektedir. Ana venöz drenaj, medialde internal torasik vene, superolateralde aksiller vene ve posteriorda da interkostal venler aracılığıyla vertebral ve azigos verilerine olmaktadır. Bu drenaj yolu, metastazların sık olduğu bölgeleri de göstermektedir.⁽⁸²⁾

2.4.2. Fibrokistik değişiklikler (FCC)

Memenin fibrokistik değişiklikleri, en sık karşılaşılan benign meme hastalığıdır. En sık 30 ile 50 yaş arasındaki reproduktif çağıdaki kadınlarda görülmektedir. Ayrıca 21 yaşından küçük kadınların da yaklaşık % 10'unda karşımıza çıkmaktadır, bu nedenle genç bir popülasyonda karşılaşılabilecek meme semptomları gözardı edilmemelidir, fibrokistik olaylar, meme kanseri geliştirme riskini arttırmamaktadır, fakat hastanın fizik muayenesinin yapılmasını zorlaştırmaktadır.

Belirgin FCC'i olan olguların % 85 ile 90'ında memede rahatsızlık hissi önde gelen semptomdur. Genellikle bilateral, menstruasyonla ilişkili, ağrılı hassas ve nodüler meme şikayeti vardır.

Fibrokistik değişiklik, Amerikan kanser birliği (ACS) tarafından önerilmiş olan bir terimdir. Bu terminoloji, makrokist formasyonu, duktal epitel hiperplazisi, apokrin metaplazi, papillomatözis, kanal ektazisi, sklerozan adenozis ve stromal fibrosis gibi çok çeşitli histopatolojik kategorileri içerdiği için bazen belirgin karmaşaya yol açabilmektedir. Ciddi duktal hiperplazinin olması Fibrokistik hastalıklarda meme kanseri riskini artırmaktadır.⁽⁹²⁾

2.4.3. Benign Tümörler

Bir kadının reproduktif yaşamı süresince tespit edilen kitlelerin üçte ikisi benign olup, kistik değişiklikleri, fibroadenomları ve papillomları içermektedir. Bununla beraber, perimenapozal kadınlardaki palpe edilebilir kitlelerin % 50'si ve postmenapozal kadınlardaki kitlelerin çoğunluğu maligndir. Unutulmamalıdır ki, herhangi bir dominant kitle, kanseröz bir süreçten ayırtedilmelidir. ⁽⁹²⁾

Fibroadenomlar, kadın memesinin en sık benign tümörü olup, özellikle de 25 yaşın altındaki kadınların en sık meme tümörü olarak kabul edilmektedir. Fibroadenomlar her yaşta oluşabilirse de, 30 yaşından genç kadınlarda daha sıktır. Bu tümörler, klinik olarak ağrısız, düzgün sınırlı ve yuvarlak, lobüle veya diskoid yapısı ile mobil kitlelerdir. Fibroadenomlar, kendiliğinden küçülmeyip, aksine zaman içinde büyüme eğilimindedirler. Gebelik ve laktasyon sırasında büyürken, süt vermeyi kesildikten sonra ve menopozda küçülmektedir. Sadece östrojen verilerek yapılan hormon tedavisi sırasında boyutlarında artış gözlenebilir. ⁽⁹²⁾

Kanser olasılığının düşük olması sebebiyle, fibroadenom büyümüyorsa veya fizyolojik olarak rahatsız etmiyorsa, özellikle 25 yaşından küçük kadınlarda konservatif yaklaşım kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar ise, 25 ile 35 yaş arasındaki kadınlarda tespit edilen tüm fibroadenomların, histolojiye bakılmaksızın, eksize edilmesini önermektedir. ⁽⁹²⁾

İntraduktal papillom, bir kanal içindeki papiller büyümeyi tariflemektedir. Bu lezyonlar genellikle tek olup, laktiferöz kanallar veya sinüslerde bulunabilmektedir. Büyük kistler veya makrokistler sessiz veya ağrılı olabilmektedir. ⁽⁹²⁾

Lipomlar olgun yağ hücrelerinden oluşur. Düzgün sınırlı yumuşak kitlelerdir. Küçük olduklarında mammografi bulguları normaldir. Büyük lipomlarda ise mammografide çevre meme dokusunda kompresyon ve radyolusent bir alan görülür.

Filloides tümörler; bu tümörler selim, lokal olarak agresif ve bazende metastaz yapan lezyonlara kadar uzanan geniş spekturuma sahiptirler. Genellikle premenopozal kadınlarda görülür.

2.4.4. Memenin malign hastalıkları

Meme kanseri: Kadınlarda görülen en sık kanserdir, başta gelişmiş batılı ülkeler olmak üzere toplumlarda kanser ölümlerinin en sık nedeni olarak bilinir. Elli yaşındaki bir kadında geride kalan yaşamı süresince meme kanseri görülme olasılığı yaklaşık % 10'dur. (93)

Hereditör bazı sendromlar varlığında da meme kanseri görülme sıklığı artar. Bu sendromlardan bazıları şunlardır: Hereditör meme-over kanseri sendromu, bölgeye spesifik hereditör meme kanseri, Li-Fraumeri sendromu, Cowden Sendromu, Muir Sendromu. Yirmi yaşın altında meme kanseri oldukça nadirdir. Yirmi yaş sonrasında ise insidans giderek artar ve 45-55 yaşlar arasında plato yapar. 55 yaşından sonra insidans hızla yükselme izlenmektedir. (94-95)

Soygeçmişinde özellikle anne veya kızkardeşlerinde meme kanseri olan kadınlarda risk daha fazladır. Bunlarda hastalık ortalama 10-12 yıl daha erken çıkar. Meme kanseri olan hastalarda karşı memede meme kanseri gelişme riski de belirgin şekilde artmıştır. Meme kanserli ailelerde bilateral meme kanseri görülme insidansı da artmıştır. Özellikle ailede bilateral meme kanseri görülmesi genç yaşta meme kanserine yakalanma riskini arttırmaktadır. Daha önce yapılan meme biyopsilerinde sellüler atipi, atipik duktal hiperplazi, lobüler neoplazi, juvenil papillomatozis saptanan kadınlarda meme kanseri riski artmıştır. (95-97) Kan grubu "0" olanlarda benign meme hastalıkları, over kistleri ve genç yaşlarda meme kanseri gözlenmiştir.

Birçok çalışma geciken menarşın meme kanseri riskini 1/3-1/2 oranında azalttığını göstermiştir. Oniki yaşından önce menarş ise insidansı iki kat arttırmaktadır. Erken menarş meme kanseri gelişiminde bir risk faktörüdür. (94, 98-99) Hiç doğum yapmamış kadınlarda insidans artış gözlenmiştir. İlk gebeliği 30 yaşından sonra olan kadınların meme kanserine yakalanma riski, 18 yaşından sonra ilk gebeliği olanlara göre daha yüksektir. Geç menopoza giren kadınlarda da insidans artmış olarak izlenir. (95, 100)

Postmenopozal hormon tedavisi ile meme kanseri insidansının artıp artmadığı halen tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda postmenopozal hormon tedavisi alan kadınların mammografilerinde % 25 kadar meme dansitesi artışı tespit edilmiştir. (4, 85) Hormon tedavisi % 36 kadar vakada, memelerde ağrıyı indükler, % 17-32 vakada mammografik değişiklikler izlenir. (95, 101-102)

Coğrafi bölgeler arasında da meme kanseri insidansı yönünden belirgin fark görülmüş olup; Hollanda’ da yüzbinde 24, ABD’de yüzbinde 21 iken, Japon kadınlarda yüzbinde 3,76 olarak hesaplanmıştır. Çevresel faktörlerin etkin olduğu, Amerika’ ya göç eden Japon kadınlarda insidansın arttığı izlenmiştir. Pestisitlere maruz kalanlarda da meme kanseri riski artar. ⁽¹⁰³⁾ Diyetle yağ ve kolesterol alımı çok önemlidir. Kişi başına düşen yağ tüketimi ile meme kanseri arasında direkt korelasyon bulunmuştur. Bu ilişki postmenopozal kadınlarda, premenopozal kadınlara oranla daha şiddetlidir. Postmenopozal obesitede ve kronik alkol kullananlarda da risk artar. ^(96, 103)

Radyasyon meme kanserinde de risk faktörüdür. Atom bombasından sonra iyonizan radyasyona maruz kalanlar, postpartum mastit nedeniyle radyoterapi uygulanmış kişiler, tüberküloz nedeni ile floroskopi ile takip edilen hastalar ve radyasyona maruz kalan hayvan modellerinde meme kanseri riskinin arttığı gözlenmiştir. ^(95, 104)

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar, özellikle premenopozal meme kanserinin etyolojisinde genetik faktörlerin ön plana çıktığını göstermiştir. Mutasyona uğramış BRCA1 ve BRCA2 genlerini taşıyanlarda meme kanseri riski belirgin artmıştır. Bu genler, 17. ve 13.kromozomlar üzerinde yerleşmiştir ve bu genleri taşıyanlarda yaklaşık % 85 oranında meme kanseri görülür. Tüm meme kanserlerinin % 5’inde de BRCA1 ve BRCA2 genleri pozitif bulunmuştur. ⁽⁹⁵⁻⁹⁶⁾

13. kromozomda bulunan resesif Retinoblastoma geni bir tümör supressör gendir ve bu kromozomda heterojenitenin kaybı premenopozal meme kanserine neden olmaktadır. Kolon kanserinde olduğu gibi 17. kromozomdaki P53 supressör geni de meme kanseri gelişmesinde önemli bir gendir, genin kaybı ile meme kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Yine erb-B2 onkogeninin meme ve over kanseri prognozunu belirlemede önemli bilgiler verdiği gösterilmiştir. ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾

Meme kanserlerinde majör risk faktörleri; aile hikayesi, hikayede diğer memede meme kanseri olması, genetik olarak yatkınlık, BRCA1 ve BRCA2 genlerini taşıması, önceden geçirilen diğer benign meme hastalıklarıdır ^(95, 97). Benign meme hastalıklarından, fibrokistik hastalık, solid veya papiller orta derecede hiperplaziler, fibrovasküler nüveli papilloma, atipik duktal veya lobüler hiperplaziler, neoplaziler (lobüler karsinoma insitu) ile meme kanseri birlikteliği fazladır. ^(95, 107-108)

Minör risk faktörleri ise, erken menarş, geç menopoz, obesitesi olan postmenopozal kadınlar, alkol alımı, düşük doz radyasyon, diabetes mellitus, ileri yaş, ilk doğumunu geç

yaşıta yapmış kadınlar, pestisitlere maruz kalma, uzun süreli oral kontraseptif ilaç alımıdır. (95, 98, 102)

Meme kanserlerinin histopatolojisi incelendiğinde; % 90'ının duktus epitelinden, % 10'unun lobül epitelinden köken aldığı görülür. ⁽⁹⁴⁾ Meme karsinomlarının klasik mammografik görünümü belirsiz ve düzensiz sınırlı bir kitledir. Lezyonun dansitesi meme parankiminden yüksek veya ona eşittir. Lezyonun kenarında ince lineer spiküler uzantılar bulunur. Mammografide spiküler uzantıları bulunan kitle infiltratif meme kanserinin tipik görüntüsüdür. ⁽¹⁰⁸⁾

Meme kanserlerinin sınıflandırılması klinik veya histopatolojik olarak yapılmaktadır.

Non-İnfiltratif Meme Maligniteleri

- 1) Duktal karsinoma in situ
- 2) Lobüler karsinoma in situ

İnfiltratif Meme Maligniteleri

- 1) İnfiltratif Duktal Karsinom
- 2) İnfiltratif Lobüler Karsinom
- 3) Medüller Karsinom
- 4) Kolloid Karsinom
- 5) Tubüler Karsinom
- 6) Adenoid Kistik Karsinom
- 7) İnfiltratif Papiller Karsinom
- 8) Paget Hastalığı
- 9) İnflamatuar Meme Kanseri

Diğer Malign Meme Lezyonları

- 1) Lenfoma ve Lösemiler
- 2) Metastatik Kanserler

3) Sarkomlar

2.4.5 Meme Hastalıklarında Tanı

Meme kanseri, kadınlardaki tüm kanserlerin % 30'unu ve kanserden ölümlerin de % 15'ini (sadece akciğer kanserine ikincil) oluşturmaktadır. Meme semptomları, meme odaklı öykü, fizik muayene, sitolojik çalışmalar ve görüntüleme teknikleri ile uygun bir şekilde değerlendirilmektedir. Tanıda şüphe olduğu takdirde, açık cerrahi biopsi, kesin histolojik tanıyı sağlayacaktır. ⁽⁹²⁾

Öyküde aşağıda belirtilmiş olanlar hayati öneme sahiptir:

- Menapoz durumu
- Semptomların zamanlaması ve özel doğası
- Siklik değişiklikler
- Herhangi bir kitlenin ortaya çıkması, süresi ve büyüme yapısı
- Ağrı mevcudiyeti
- Denenmiş ve başarılı ağrı giderme ölçütleri
- Hafifletici ve arttırıcı faktörler
- HRT veya OK kullanımı
- Meme kanseri için risk faktörleri varlığı veya yokluğu

A. Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)

Mammografi, meme kanserinin erken tanısı için altın standart olmaya devam etmektedir, fakat bu teknik % 100 etkili değildir. Klinik meme muayenesi ve kendi kendine meme muayenesi, meme tarama programının önemli yüzleridir.

Her ne kadar sonuçlar genellikle uyumsuz olsa da, bazı yazarlar, kendi kendine meme (SBE) muayenesi uygulayan kadınlar ile uygulamayanlar karşılaştırıldığı zaman, nodal tutulumda % 34'lük bir azalma ve sürvide artış olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, kitlelerin % 70 ile % 90'ı kadınların kendileri tarafından ilk olarak tespit edilmektedir.

Erken tanının bu kadar açık bir şekilde kadınlarda yaşam süresini iyileştirdiği meme hastalığında, bu nispeten basit, ekonomik ve minimal uygunsuz tekniklerin değeri yine de vurgulanmalıdır. Bu düşünceden hareketle, American College of Obstetricians and

Gynecologists (ACOG) ve Amerikan kanser birliği (ACS), 20 yaşından itibaren aylık olarak kendi kendine meme muayenesinin uygulanması gerektiğini önermeye devam etmişlerdir. ⁽⁹²⁾

B. Klinik Meme Muayenesi (KMM)

ACS, 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda yıllık KKM ve 20 ile 39 yaş arası kadınlarda da her 3 yılda bir KKMM uygulanmasını önermektedir. Erken tanıdan herhangi bir fayda elde etmek için, klinik meme muayenesi obstetri ve jinekoloji hastalarının muayenelerinin rutin bir parçası olmalıdır. Muayenenin başlangıç kısmı, meme inspeksiyonunu, simetri, cilt retraksiyonu, döküntü ve meme başı retraksiyonu veya deviasyonu açısından incelenmesine odaklanmalıdır. Daha sonra aksilla kitle açısından değerlendirilmelidir. Memenin inspeksiyonunu palpasyon izlemelidir. ⁽⁹²⁾

C. Mammografi

Meme kanserinin etiolojisi bir muamma olmaya devam etmektedir ve günümüzde meme kanserini önlemenin herhangi bir metodu yoktur. Dolayısıyla, hastalığın doğal sürecini değiştirmenin en önemli fırsatı, tedavi prognozunun mükemmel olduğu, hastalığın erken evresinde tanı konulmasıdır. Mammografi, palpe edilemeyen ve minimal invazif meme kanserinin tespit edilmesinde en etkili tarama metodudur. Klinik pratikteki amaç, palpe edilemeyen kanserlerin tespit edilmesi için, yaş, öykü veya her ikisi açısından uygun olan tüm hastalardan tarama mammografisinin istenmesidir. Sadece mammografik görüntüleme ile, tedavi edildikleri takdirde, mükemmel bir %90 on yıllık hastalıksız yaşam prognozu imkanı veren küçük palpe edilemeyen kanserler tespit edilmektedir. ⁽⁹²⁾

Meme kanseri tespitinde, mamografinin bir tarama aracı olarak değerı, iyi bir şekilde gösterilmiştir. Tahminler değişmekle beraber, bir lezyonun palpe edilebilmesi için 1,0 ile 2,0 cm arasında olması gerektiği ileri sürülmüştür. Meme kanseri büyümesinin kinetiği, tarama ve tespitın tam olarak anlaşılması için önemlidir. Ortalama bir meme kitlesi, her 100 günde bir hacmini iki katına çıkmakta ve 300 günde bir iki katına çıkmaktadır. Bir meme karsinomu, 1cm'lik çapa ulaşabilmek için 6 ile 8 yıl süresince

büyümektedir. Mammografinin, bir meme kanserini, palpe edilebilir hale gelmeden ortalama 2 yıl önce tespit edebildiği tahmin edilmektedir. ⁽⁹²⁾

Mammografi, radyolojik bir araç olduğu için, doğruluğu, teknisyenin uzmanlığını, memenin büyüklüğü ve yoğunluğunu ve lezyonun lokalizasyonunu içeren birçok faktöre bağlıdır. En iyi düzenlerde bile, yanlış negatif sonuçlar gözlenebilmektedir. Olağan koşullarda, % 10 ile % 15 arası bir yanlış-negatif oranı belirtilmektedir; bundan dolayı, normal bir mammografik muayene, meme kanseri mevcudiyetini ekarte etmez. Yoğun parankim dokusu, yanlış negatif mamografilerin en önemli sebebidir. Diğer hata sebepleri ise, iyi sınırlı bir karsinomun benign bir kitle olarak yorumlanması, malign kalsifikasyonların tipik özellikleri göstermediği için benign kalsifikasyonlar ile karıştırılması, asimetri gibi malignitenin dolaylı işaretlerinin tanınmaması ve yanlış radyografik tekniği kapsamaktadır (Tablo: 7). Amerikan Radyoloji Kolejinin Mamografi Akreditasyon Programı tarafından açıklanan öneriler, bu son problemi anlamlı bir şekilde azaltmıştır. İyi bir radyografi tekniği ve yüksek kaliteli bir mamografi elde edilmesi için, memenin yeterli kompresyonunun şart olduğu konusunda hastaları önceden uyarmak önemlidir. Meme dokusu konik yapısı nedeni ile geometrik distorsiyondan çok etkilenir. Kalın objeler distorsiyona daha çok uğrar. Bu nedenle mammografide kompresyon uygulanır. Kompresyon ile objenin kalınlığı azalır. Bu da ekspozür süresini azaltır. Obje kalınlığı eşitlenir ve homojen hale gelir. Böylece geometrik distorsiyon önlenir. Objenin fiksasyonu hareketi önler. Saçılan radyasyon azalır. Kontrast ve görüntü kalitesi artar. ⁽¹¹⁴⁾

Tablo 7: Yanlış-Negatif Mammogram Nedenleri. ⁽⁹²⁾

Yanlış-Negatif Mammogram Nedenleri
İlgilenilen alanın görüntülenmesinde başarısızlık
Zayıf görüntü kalitesi
Algı hataları
Normal meme dokusundan ayırtedilemeyen meme kanseri
Üstte yatan meme dokusuna bağlı zayıf görüntü kalitesi

Bazı çalışmalarda, HRT'nin mamografik tarama sensitivitesini azalttığı gösterilmiştir. HRT'nin yaygın olduğu ülkelerde (Amerika Birleşik Devletleri gibi),

sensitivitedeki azalma, potansiyel mortalite azaltma yararının elde edilmesindeki toplum-merkezli mamografik tarama programlarının kapasitesini azaltmaktadır.

Mammografi ile erken tanı, meme kanseri mortalite oranını yaklaşık % 18 ile % 30 oranında azaltmaktadır ve gelişmiş tedavilerle birlikte, bu görüntüleme testinin geniş kullanımı, son dönemlerde görülen meme kanserinden ölüm sayılarının azalmasından sorumlu olabilir. Mamografik görüntüleme, palpe edilemeyen meme kanserinin tespit edilmesini kolaylaştırmakla kalmayıp, erken tanı, aynı zamanda, meme koruyucu cerrahiye de (MKC) olanak sağlamaktadır.

Mammografi, kadınların meme sağlığının değerlendirilmesinde birçok amaca hizmet etmektedir. Mammografi, sadece tarama amaçlı kullanılmayıp, aynı zamanda da klinik semptomlarla (ör; meme başı akıntısı) veya fizik muayene (ör, palpe edilebilir bir kitle veya "şüpheli" muayene) ile tanımlanmış olan lezyonların değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır ve **tanısal mammogram** olarak adlandırılmaktadır.

Meme kanserinin tespit edilmesi için kullanılan bir kaç mamografik malignite özelliği vardır, bunlar bir kitlenin mevcudiyeti, yapısal bozukluk, asimetrik dansite ve mikrokalsifikasyonlardır. Malign lezyonlar, benign lezyonlara oranla bu patognomonik mamografik özelliklerin genellikle çoğunu göstermektedir, fakat benign lezyonların da benzer özellikleri olabilmektedir. Memedeki kalsifikasyon benign veya malign olabilmektedir. Eşit büyüklüklere sahip yuvarlak, düzgün kalsiyum birikintileri genellikle benign süreçler ile ilişkili olmaktadır, bununla beraber dallanmış ve polimorfik kalsifikasyonlar malignite olasılığını düşündürmektedir. Küçük bir alandaki mikrokalsifikasyon yığınlarının mevcudiyeti de şüpheli bir bulgudur. Mikrokalsifikasyonlar, meme kanserinin erken tanısında önemli bir rol oynamaktadır. Mammografi, fibröz ve glandüler konnektif bağ dokusunu ve 0,1 mm çapa kadar varabilen mikrokalsifikasyonlarını gösteren mükemmel spasiyal ve kontrast rezolüsyonuna sahiptir. Fibrokistik hastalıkta olan kalsifikasyonlar, kaçınılmaz bir şekilde yanlış pozitif mammogramlara yol açarak, maligniteyi düşündürmektedirler. ⁽¹⁰⁹⁾

Mammografide radyasyon dozu film başına yaklaşık 1 -2 mgr'dır. X-ışını kullanılan mammografi ile ilişkili radyasyon riski, ihmal edilebilir olarak kabul edilmektedir. Özellikle meme görüntüleme için dizayn edilmiş olan çağdaş röntgen üniteleri, radyasyon dozlarının 0,2 ve 0,3 rad'ın (2 ile 3 cGy) altına kadar çekilebildiği yüksek kalitedeki görüntüler elde edilebilmesi için en ileri teknolojiyi kullanmaktadırlar.

ACS ve Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından desteklenen Meme Kanseri Tespit Demonstrasyonu Projesinden elde edilen bilgiler, 0,08 rad'lık çok daha düşük ortalama bir meme radyasyon dozu belirlemişlerdir. ⁽¹⁰⁹⁾

- **Mammografi Görüntüleme Tekniği**

İlk defa 1913 yılında Salomon mastektomi ile çıkarılmış memelerde bu yöntemi uygulamıştır. Sonra daha yoğun çalışmalar yapılarak memenin 1920'lerde Leipzig klinikte radyolojik tetkiki yapılmış ve Kleinfchmidt tarafından bir kitap halinde yayımlanmıştır. ⁽¹¹⁰⁾ 1931'den 1950 yılına kadar birçok araştırmacı mammografinin klinik uygulaması üzerinde çalışmıştır. 1951'de Leborn uzun yıllar süren çalışması sonucu meme kanseri kalsifikasyonlarından bahseden bir bildiri yayımlamıştır. Uzun çalışmalar sonucu mammografi meme lezyonlarının tanısında bugünkü yerini almıştır. ⁽¹⁰⁹⁾

Mammografide 25-40 kVp gibi değerlerde, kilovoltaj kullanılarak, yüksek fotoelektrik absorpsiyon ile yüksek kontrasta sahip görüntüler elde edilir. Düşük kV kullanılarak memedeki yağlı dokunun ductuslar, fibröz doku, deri ve tümör dokusu gibi yağlı olmayan doku ile belirgin fark oluşturması sağlanır. Bunun nedeni yağlı dokunun diğer dokulara oranla daha az X-ışını absorbe etmesidir. ⁽¹¹¹⁾ Görüntünün kontrastı anotun yapıldığı maddeye, primer radyasyonun filtrasyonuna, tüpün kVp ve dalga şekline, filmin ve film banyosunun özelliğine bağlıdır. 40 kVp'den fazlası yalnızca koltuk altı lenf nodüllerinin gösterilmesi için gereklidir. Görüntünün keskinliği foküsün çapına büyütme faktörüne (foküs film uzaklığı/foküs obje uzaklığı oranına) bağlıdır. ⁽¹⁰⁹⁾

Mammografide tüpün katotunda küçük bir fokus odağı vardır. Bu katotdaki flaman çapı ile belirlenir. Anot, Tungsten yerine Molibden ile kaplanır. Çünkü hedef atom numarası arttıkça X-ışınlarının enerjisi artar. Molibdenin atom numarası Tungsten'den daha düşüktür. Düşük kV kullanılan mammografi tüplerinde uygun tipte ışın filtrasyonu yapılmaktadır. Objeye film mesafesi minimum tutulur. Işın kaynağı – film arası uzaklık sabit olup genellikle 50 cm'dir. ⁽¹⁰⁹⁾

Modern mammografi sisteminde, volüm kaseti kullanılır. Böylece X ışınının intensifiye olması sağlanır. Özel low ratio gridleri, screen film kombinasyonları kullanılarak saçılma önlenir. Kontrast artar ve hasta için uygun doz ayarlanmış olur. Screen filmler tek emisyonludur.

Memedeki küçük kalsifikasyonlar özellikle yoğun ve fibrokonektif dokudan zengin memelerde mammografik incelemede gözden kaçabilir. Kuşkulu lezyonların doğasını belirlemek için mammografide magnifikasyon yöntemi kullanılır. Magnifikasyon yöntemi ile görüntünün kenar keskinliği artar. Air gap efekti ile saçılan radyasyon miktarı azalır. X-ışınının direkt kontrastı arttırılmış olur. İnce detaylar, mikrokalsifikasyonlar gibi, belirlenir. Magnifikasyon mammografisinde fokal spot 0,35 mm'nin altındadır. Mammografide, topuk etkisi önemlidir. Konik şeklinde meme dokusunda radyasyon intensitesi göğüs duvarı yakınında yüksek, meme başında daha az olmalıdır. Bu yüzden göğüs duvarı tüpün katot kısmına yerleştirilir. ⁽¹⁰⁹⁾

• Memenin Radyolojik Anatomisi

Bir mammografide görülen belli başlı anatomik oluşumları şunlardır ⁽¹⁰⁹⁾:

- Deriye ait oluşumlar . Deri areola, papilla
- Meme Korpusu : Koltuk altına kadar uzanır ve meme kuyruğunu da içerir.
- Deri altı yağ dokusu
- Meme ardı aralığı (retromamiller aralık)
- Meme venleri izlenir.

Normal kişilerde lenfatikler ve koltuk altı lenf bezleri mammogramlarda görülmezler. Meme glandı mammografide üçgen şeklinde görülür. Bu üçgen yapı, cildin hemen altında radyolüsen adipöz dokudan ayrı olarak göğüs duvarının kenarından meme başına kadar uzanan glandüler bir bağ dokusunun oluşturduğu dens görünümüdür. ⁽¹¹²⁻¹¹³⁾

Üreme çağında fibröz glandüler dokunun yerini adipöz doku alır. Superfisyal fasya ile cilt altında bulunan subkutan adipöz doku değişik kalınlıkta olabilir.

Genellikle memeler iki yönlü mammogramlar ile değerlendirilir. Kraniokaudal ve mediolateral projeksiyonlar alınır. Kraniokaudal görünümde glandüler doku dens görünür. Memenin retiküler pateni, konnektif doku ve trabeküllere bağlıdır. Normalde ductusların absorpsiyon değerleri düşük olduğu için radyogramlarda seçilemez. Ancak terminale geldiklerinde sayıları azalır, kalınlıkları artar. Sinüs ductus laktiferözler çizgisel opasiteler şeklinde görülür. Mammografide arter duvarlarında bazen kalsifikasyonlar görülür. Venler arterlerden daha kalın çaplıdır ve üst kadranda lokalize olarak görülebilir.

Menopozdan sonra meme parankimi görülemeyecek derecede atrofiktir. Veya genellikle üst dış kadranda meme içinde seyreden çok ince fibröz çizgisel bantlar vardır. Bazen atrofi ile birlikte üst dış kadranda yoğun homojen, izole adacıklar şeklinde rezidüel parankim bulunur.

Normal radyolojik meme kavramı oldukça karışık ve karmaşık bir tanımlamadır. Kadınlarda puberteden menapoza kadar geçen zamanda meme birçok faktörün etkisiyle önemli değişikliklere uğrar. Erişkin bir kadında menstrüasyon siklusunda, gebelikte, laktasyonda ve menopozda meme korpusunda reversibl değişimler oluşacağından normal meme radyoanotomisine geçmeden kadınlarda bu evrelerde ortaya çıkan değişikliklerin gözden geçirilmesi uygun olacaktır. ⁽¹⁰⁹⁾

1- Menstürasyonda meme

Premenstürel dönemde memelerde radyolojik olarak dansite artışı kan ve lenf damarlarındaki dolgunluğa ve ayrıca estraselüler sıvının artmasına bağlanmaktadır.

2- Gebelik ve laktasyonda meme

Gebelikte birlikte memelerde salgı bezleri gelişir buna bağlı olarak stroma inceler. Laktasyonda ise sıvı yükü ileri derecede artmaktadır. Memede fizyolojik olaylara bağlı olarak gelişen sıvı artımı mammogramlarda görünüm değerlendirilmesinde zorluk oluşturur.

3- Menapozda meme

Menapoz döneminde olguların yaklaşık % 50-90'ında memelerde yağ dokusu artışı ortaya çıkmaktadır. Ancak menopoz ve menopoz sonrası dönemde de fibrokonjonktiv ve glandüler yapısını koruyan belirgin dens memeler de vardır.

Mammografik görüntü, memede değişik strüktürlerin süperpoze olmasından şekillenen bir görünümdür. Bu süperpozisyonlar herhangi bir yapının kenarını, sınırını bozabilmekte ve eğer bu yapı çok dens ise dokuları maskeleyebilmektedir. Bu nedenle tetkik rutinde kraniokaudal ve mediolateral iki projeksiyonda yapılmakta ve buna ek olarak mediolateral oblik grafilere alınmaktadır.

Ön- arka yan mammografilerin değerlendirilmesinde genelde dıştan içe bir gözlem yapılmaktadır. Bir mammogramda anatomik yapıların değerlendirmesini yapabilmek için memenin yağ dokusundan zengin, glandüler ve fibrokonjonktiv dokudan yoksun aydınlık bir meme olması gerekir. Yağ dokusu memede, akciğer radyogramlarında havanın oynadığı kontrast rolü oynamaktadır. Memedeki yağ dokusu dışındaki her yapı dens görülmektedir. Bu dens yapı yalnızca memenin salgısal ve destek doku elemanlarına ait olmayıp hidrasyon artışına bağlı olaylarda ve infiltrasyonlarda da dansite artışı şeklinde kendini gösterecektir.

Mamografilerin değerlendirilmesinde, yağ dokusunun oluşturduğu radyolusen ve fibroglandüler dokunun ortaya koyduğu radyopak görünümünden yararlanarak bunlardan birinin diğerine olan üstünlüğüne ya da eşit denecek derecede dengeli bir biçimde dağılmasına bakarak birtakım meme paternleri tanımlanmıştır. Bir mammogramda yağ dokusu, yoğun biçimde fibroglandüler dokunun yerini almış ise ışın geçirgenlik artmış ve soğrulma azalmıştır. Bu nedenle böyle bir meme daha radyolusen (aydınlık) görülecektir. Bu tip meme örneğine **lipomatö (adipo) meme** ismi verilir. Fibroglandüler dokunun oluşturduğu radyopasite yağ dokusuna göre daha belirgin ise radyogramda dansite arttığı için yoğun bir radyopasite izlenir. Böyle özellikteki meme paternine de **sklerozan meme paterni** denir. Üçüncü meme paterninde, her iki yapısal elemanın dengeli bir dağılımı nedeni ile mammogramlarda ışın geçirgen alanlar ve ışını absorbe eden yapılar eşit miktarlarda olup **liposkleroze patern** söz konusu olmaktadır. ⁽¹⁰⁹⁾

Radyogramların değerlendirilmesinde lipomatö, skleroze ve liposkleroze pattern terimlerinin kullanılması yanı sıra WOLFE'nin daha komplike olan bir pattern tanımlaması da bulunmaktadır. Duktusların gösterdiği belirginlik ve özelliklerden gidilerek yapılan bu ayrımında başlıca 4 tip meme patterni vardır. Wolfe'un bu dörmlü pattern tanımlamasına kıyasla mammograma ilk bakıştaki genel özellikleri özetleyen üçlü patternlerin daha anlamlı bilgiler verdiği ve kullanılmasının pratik olduğu söylenebilir. ⁽¹⁰⁹⁾

Genel olarak bir kadında yağ dokusundan zengin bir meme ortaya çıkması için ortalama 20-25 yıllık bir süreç gerekmektedir.

Meme glandinin yaşa göre değişen bir görünüm içerdiği buraya kadar verilen bilgiler ışığında anlatılmaya çalışıldı. Picard ve Denoix meme glandüler alanını radyolojik olarak dört şematik görünümle özetliyor ⁽¹⁰⁹⁾;

Genç kadınlardaki meme görünümü

Buradaki memenin glandüler yapısı hemen hemen tüm meme alanını kaplamıştır. Homojen yoğun bir opasite sözkonusudur. Bu denli dens meme yapısında değerlendirme yapmak son derece zordur. Böyle bir yapı içinde kistin veya tümörün gizlenmesi doğaldır.

Orta yaş grubundaki kadınlarda meme görünümü

Bu görünüme 30-45 yaş grubunda rastlamak mümkündür. Konjonktiv doku, glandüler yapı ve adipö doku meme bölgesini işgal eder.

Postmenopoz dönemindeki kadınlarda meme görünümü

Çoğu kez meme salgısal yapılarının gerilediği dikkati çeker. Meme nodüler fibrozun oluşturduğu küçük çaplı opak adalar yer alır.

Yaşlı kadınlarda görülen meme görünümü

Radyogramlarda meme salgı elemanlarına ait önemli bir yapı kalmamıştır. Ancak etkili doku yağ dokusudur. Bu tür memenin radyolojik değerlendirilmesi son derece kolaydır. Memede parankimatöz doku yoğunluğunun arttığı veya fibrozisin geliştiği dönemlerde lezyonların tanımlanması güçtür. Yağlı memelerde ise tanı daha kolaydır

- **Memenin Tarama Kuralları**

Mammografinin meme kanseri mortalitesini % 30'a kadar azalttığı bilinmektedir. Meme kanserinde yaşam süresi, tanı sırasındaki tümör büyüklüğü, invazyon derecesi ve lenf nodu durumundan etkilenmektedir. Erken tespit ve tanının avantajı, daha ufak büyüklükteki kanserler, daha düşük oranlardaki pozitif lenf nodları ile daha lokalize lezyonlar ve meme koruyucu cerrahinin kolaylığı nedeniyle elde edilecek olan azalmış mortalitedir. Açıktır ki, bu geleneksel ilke, radyolojik tarama programları ve kural bilgisi ile uyumunun önemini vurgulamaktadır. ⁽⁹²⁾

Tarama oranlarını arttırmak için yapılması gereken çalışmalar, mammogram şansları az olduğu için en yüksek riske sahip olan yaşlı kadınları ve sosyoekonomik olarak geri kadınları özellikle hedef almalıdır. Tarama testi korkusu, utanma ve bilgi eksikliği gibi birçok faktör tarama yaklaşımlarını etkilemektedir.

Yazarlar, 50 yaşından daha genç kadınların, anormalliklerin görüntülenmesini engelleyebilecek radyolojik olarak daha yoğun meme dokularına sahip olmaları sebebiyle uygulanan mammogramların yararlı olmadığı tartışmalarını yapmaktadırlar. Bazı araştırmacılar ise, genç yaşlardaki kadınlarda meme kanserinin daha agresif ve daha hızlı büyümesi sebebiyle, 40 ile 49 yaş arasındaki tüm kadınlara yıllık olarak mammogram çektilmesini önermektedirler. 40 ile 49 yaş arası kadınlarda mammografinin yarar, 50 yaş ve üzerindekiyle göre daha az belirgindir. Üstelik, 40 ile 49 yaş arası kadınlardaki azalmış mortalite delillerinin yorumlanması, tartışmaların odak noktası haline gelmiştir. İzlem yıllarının artması ile, 40'lı yaşlardaki kadınların fayda elde etmesi olasılığı artacaktır ve çalışmalar göstermiştir ki, bu yaş grubunda düzenli mammogramların çekilmesinin meme kanserinden ölüm oranını % 17 azaltmaktadır. ⁽⁹²⁾

1997'de, Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), "40-49 Yaşlarındaki Kadınlarda Meme Kanseri Taraması" üzerine Konsensüs Geliştirme Konferansını toplamıştır. Grup, 40 ile 49 yaş arasındaki kadınlarda rutin tarama önerisinden vazgeçmiş ve bunun yerine, doktor ve hasta arasında, güncel bilgiler ile her kadın için taramanın riskleri ve faydalarını kapsayan bilgilendirici bir görüşmeyi önermiştir. Bununla beraber, çalışılmış olan hasta sayısının ve izlem süresinin yetersizliği nedeniyle, ACOG, 40 ile 49 yaş arasındaki kadınlara 1 ile 2 yıl aralıklarla ve 50 yaşından büyük kadınlarda ise yıllık olarak tarama mammografileri yapılmasını önermeye devam etmektedir. Meme kanseri açısından ortalama riskin üzerinde riskleri olan kadınlar, erken tarama ve tarama sıklığı hakkında bilgilendirilmelidir. ⁽⁹²⁾

70 yaş ve üzeri kadınlar hakkında yeterli veri bulunmamasına rağmen, meme kanseri insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Dolayısıyla, ACOG, bu yaş grubundaki kadınlar için de yıllık tarama yapılmasını önermektedir.

ACOG Meme Kanseri Tarama Kuralları ⁽⁹²⁾:

1. Mammografik veya fiziksel bulgular daha sık bir değerlendirme gerektirmediği sürece, 40 ile 49 yaş arası kadınlarda 1 veya 2 yıl aralıklar ile tarama mammogramı ve yıllık klinik muayene.

2. 50 yaş ve üzeri kadınlarda yıllık tarama ve muayene

D. Dijital Mammografi

Meme görüntüleme tekniklerinde çok sayıda heyecanlandırıcı gelişmeler olmaktadır. Her ne kadar mamografi, meme kanseri tarama ve tanısında halen altın standart olarak kalmaya devam etse de, genellikle benign ve malign hastalıkları ayırt edememekte ve yoğun glandüler memelere sahip, memenin tümörle tamamen tutulduğu ve HRT alan kadınlarda daha az doğruluk payına sahiptir. Fizik muayene ile tespit edilebilen meme kanserlerinin % 10 ile % 20'si, radyolojik olarak görüntülenememektedir. Ayrıca, mammografik bulgulara dayanılarak biopsi için refere edilen kadınların sadece % 20 ile % 40'ında, lezyonların malign olduğu ispatlanmıştır. ⁽⁹²⁾

Dijital mamografi, meme kanserinin erken tespitinde, geleneksel film tarama mamografisine üstün bir gelişme sağlayabilecek ve yerini alabilecek veya en azından fonksiyonel anlamda tamamlayıcı olma potansiyeline sahip hızla gelişen bir teknolojidir. Dijital mamografi, x-ışını fotonlarının absorpsiyonunun artmış etkinliği ile özellikle yoğun meme dokularında, daha yüksek kontrast rezolüsyonuna sekonder olarak erken meme lezyonlarının tespitini gelişmiş bir şekilde sunmaktadır. Sistemler, x-ışınlarının bir fosfor materyali ile absorpsiyonu ve sonrasında da absorbe edilen enerjinin elektronik yüke dönüştürme temeline dayanmaktadır. ⁽⁹²⁾

Elde edilen verilerin ilk analizleri, ekran-film ve dijital mamografi ile yaklaşık eşit sensitiviteye sahip olduklarını göstermektedir. Bununla beraber, dijital mamografinin anlamlı bir şekilde daha düşük, geri-dönüş oranına sahip olduğu ve çalışılan popülasyonda geleneksel mamografiye oranla daha yüksek bir doğru-pozitif biopsi oranı sunduğu gösterilmiştir. Tüm araştırma çalışmalarında olduğu gibi, ilk bilgilerin sadece sınırlı sayıdaki verilere dayanılarak elde edildiği unutulmamalıdır.

D. Ultrasonografi(US)

Memenin ultrasonografik olarak görüntülenmesi, meme görüntüleme teknik yapısına oldukça değerli bir katkı olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde, mammografik olarak tespit edilen palpe edilemeyen lezyonlarda, gereksiz açık biopsileri engelleyerek, aspirasyonlara ve biopsilere kılavuzluk etmek amacıyla ultrason kullanılmaktadır.

Solid lezyonların kistik lezyonlardan ayırteedilmesinde, % 95 oranındaki doğruluk ile, değerli olmuştur. Bu işlem % 96,9'luk yüksek bir sensitiviteye ve % 98,4'lük spesifiteye de sahiptir. ⁽⁹²⁾

Günümüz koşullarındaki meme ultrasonu, malignitenin tespit edilmesinde maalesef ki önemli ölçüde yetersiz kalmaktadır ve dolayısıyla da meme kanseri taranmasında bir metod olarak uygun değildir.

Doppler akım US'si, artmış kan akımını tespit edebilmekte ve benign lezyonu malign lezyondan ayırtetme potansiyeline sahiptir.

F. Memenin Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG)

MRG, meme kanseri tespitinde destekleyici olarak, bugüne kadar ortaya çıkan, belki de en ümit verici görüntüleme modalitesidir. Mammografik ve klinik olarak gizli olan meme kanserinin gösterilmesinde, MRG mükemmel bir sensitiveye sahiptir.

Bu görüntüleme cihazının, iyonizan radyasyonun ve bilinen radyobiyojik tehlikelerin olmaması gibi belirgin faydaları vardır, fakat zaman alıcı ve pahalı olup, küçük lezyonların tanımlanmasında yeterli rezolüsyon vermemektedir. ⁽⁹²⁾

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ç.Ü. Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD polikliniğine Ocak 2000 -Aralık 2005 tarihleri arasında başvuran, kontrol grubu da dahil olmak üzere 630 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Çalışma retrospektif kohort vaka kontrol çalışması olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hastalar 3 gruba ayrılarak incelendi. HT'si alan postmenopozal ve premenopozal hastalar ve HT'si almayan postmenopozal hastalar.

Çalışmaya alınma kriterleri:

Doğal veya cerrahi menopoza girmiş olmak (FSH>40 IU/L, E2<20 pg/ml) 530 olgu bu grupta çalışmaya alındı veya perimenopozal dönemde olmak (FSH>20 IU/L, E2<40) 100 olgu da bu grupta çalışmaya alındı. Hastaların Hormon tedavisinin kontrendike olduğu kronik veya akut (geçirilmiş miyokard infarktüsü, akut tromboemboli v.b.). herhangi bir hastalığı yok idi. Hastaların HT öncesi çekilmiş ilk grafileri ile 1 veya 2 yıl ara ile (ara en az bir yıl ara ile) çekilmiş ikinci grafileri kıyaslandı.

Çalışmaya alınan 630 hastanın 213'ü (% 33) cerrahi menopoz iken, 317 olgu (% 67) doğal menopoz idi. 441 olgu (% 70) Hormon tedavisi alıyor idi. Bunlar kullandıkları preparatlara göre 5 gruba ayrılmıştır. Bu hastaların 341'i postmenopozal grup olarak değerlendirilerek devamlı (continue; E/EPT) tedavisi alırken, 100 olgu perimenopozal grup içinde değerlendirilerek siklik tedavi almış idi. Altıncı grup ise 189 olgudan (% 30) oluşan HT'si almayan kontrol grubu idi.

I. Tibolon Kullanan Grup:

Günde 2,5 mg tibolon etken maddeli preparatı alan 132 olgu bu grupta idi (% 21).

II. Konjuge Oral Östrojen Kullanan Grup:

0,625mg konjuge estrojenle kombine edilmiş 5 mg medroksiprogesteron içeren preparatı kullanan 104 olgu bu grupta idi (% 16,5).

III. Sadece Oral Östrojen Kullanan Grup:

Bu hastalar herhangi bir benign nedenle histerektomi olmuş 75 (% 12) cerrahi menopoz hastasından oluşmakta idi. Bu hastalar sadece östrojen tedavisi almışlar idi. 42 si 2mg estradiol hemihidrat alırken 33 tanesi konjuge oral östrojen almıştı.

IV. Transdermal Östrojen Kullanan Grup:

Yine herhangi bir benign nedenle histerektomi olmuş transdermal preparat alan 30 (% 4,7) hasta bu grupta değerlendirildi. 3,9 mg/12,5 cm² estradiol içeren flaster formları kullanmıştı.

V. Siklik (E+P) Tedavi Alan Premenopozal Hasta Grubu:

Bu grup premenopozal dönemde olup siklik tedavi alan toplam 100 (% 15,8) hastadan oluşmakta idi. 36 tanesi 2mg estradiol valeratla kombine 1 mg siproteron asetat içeren preparat alırken, 64 tanesi 0,625 mg konjugenle kombine 5mg medroksiprogesteron asetat almıştı.

VI. HRT Almayan Kontrol Grubu:

Kontrol grubu olarak HT'si almayan düzenli takiplere gelen 189 olgu (% 30) seçilmiştir. Bu gruptaki 60 hasta cerrahi menopozda iken, 129 hasta doğal menopozlu hastalar idi. Bu gruptaki hastaların 78'i HT'ni kendi isteği ile kabul etmemiş iken, 7' si MI öyküsü olması nedeni ile 5'i geçirilmiş serebrovasküler hastalık hikayesi nedeni ile, 12'si mevcut kronik hastalık öyküsü nedeni ile diğerleri ise herhangi bir belirli tıbbi neden olmamasına rağmen HT'si almamış idi.

Değerlendirme Ölçütleri

Değerlendirmeye alınan mammografi görüntüler general elektrik cihazı ile kraniokaudal ve mediolateral oblik rutin pozisyonlarda, uygun doz kV ve mAs değerlerinde elde olunmuştur. Değerlendirmeye alınan olgular en az 1 yıl ara ile olmak

üzere elde edilen 2 yönlü mammogramlar karşılaştırılmıştır. Değerlendirmeler HRT almadan önce ve sonra olmak üzere yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların % 82'sinde (516 olgu) tedavinin 1.yılında çekilen grafi ikinci olarak değerlendirilmiş iken % 18'inde (114 olgu) ikinci yıl çekilen grafiler ikinci grafi olarak değerlendirmeye alınmıştır.

1- Dansitometrik değerlendirmede öncelikle filmin kararma derecesi ölçülmüştür subareolar alandan yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak kararma derecesine oranlanmıştır. Aynı değerlendirme HT almaya başladıktan en az 1 yıl sonra elde olunan mamogamlarda aynı pozisyonda ve aynı memede yapılmıştır. İncelemeye alınan filmlerin kararma dercesi oranlanarak fark değerlendirilmiştir. HRT öncesi ve sonrasında ve dansite değişikliği izlenip izlenmediği saptanmıştır. Dansite artışına bakarken; var (fokal veya diffüz) veya yok şeklinde görsel değerlendirme yapılmıştır.

2- HRT öncesi ve sonrası çekilen mammografilerdeki meme paternindeki değişiklikler memenin lipomatö, liposklerozan, dens meme paterni ve sklerozan oluşuna göre kategorilere ayrılarak değerlendirilmiş ve kategorik veri analizi yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede liposklerozan ve sklerozan pattern aynı grupta ele alınmıştır.

3- HRT öncesi ve sonrası çekilen mammografilerde saptanan lezyonlar (mikrokalsifikasyon, fibrokistik hastalık, basit kist, fibroadenom ve benign görünümlü opasite şeklinde) kategorilere ayrılarak analiz edilmiştir. Yeni lezyon oluşumu ve varolan lezyonlarda izlenen değişiklikler değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizde, kontrol grubu ile beraber 6 grupta toplanan olguların dansitometrik sonuçları, Bağımlı Gruplarda T Testi ile değerlendirilmiştir. Diğer değerlendirmeler için 2x2 çapraz tablolar hazırlanarak ki-kare testi, Bağımsız Gruplarda T Testi, eşleştirilmiş gruplarda t Testi, korelasyonlar ve Tukey testi kullanılarak analiz yapılmıştır. Veri girişi ve istatistiksel analiz için SPSS 13,0 paket programdan yararlanılmıştır. ⁽¹¹⁷⁾

4. BULGULAR

Çalışmaya 38 ila 75 yaş aralığında olan 630 olgu alınmıştır. Olguların ortalama yaşları 53,6; ortalama menopoz yaşları 46; ortalama BMI'leri 27,7; ortalama doğum sayıları 3,8 idi. Olguların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8: Olguların demografik özellikleri.

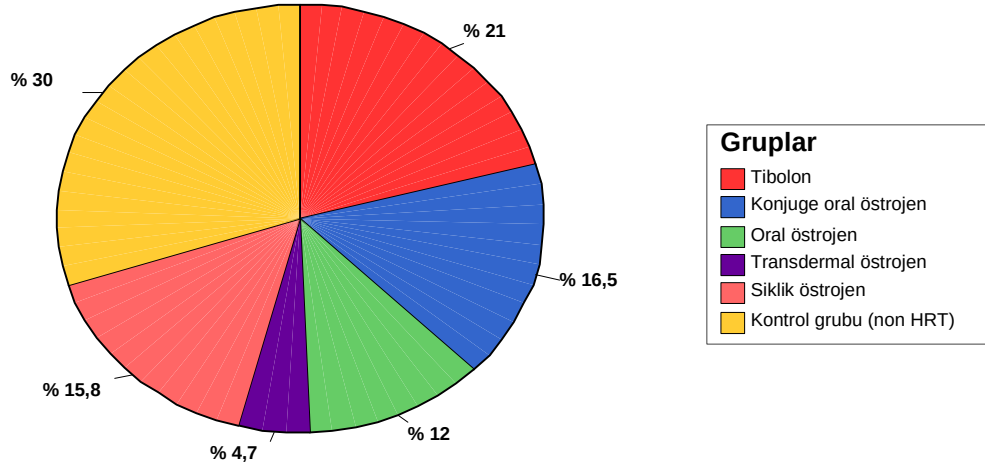
	Yaş	Menopoz yaşı	BMI	Parite
Ortalama	53,6	46	27,7	3,8
Medyan	54	46	27	4,2
Mode	50	45	27	4
SS	5,6	4,0	4,1	
En Alt	38	38	18	0
En Üst	75	54	44	11

Vaka kontrol çalışmasına göre hastalar HT alanlar ve almayanlar olarak ikiye ayrıldı. HT alanlar ile almayanların yaş ortalamaları, menopoz yaşları, doğum sayıları ve BMI'leri benzerdi. HT alan gruplar birbiri ile kıyaslandığında BMI'leri farklı (sadece grup 5 'in BMI'i diğerlerinden farklı idi.) menopoz yaşları, pariteleri benzer idi (Tablo9).

Tablo 9: Demografik özelliklere göre grupların dağılımı

	GRUP 1		GRUP 2		GRUP 3		GRUP 4		GRUP 5		GRUP 6	
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD
Yaş	55,1	4,7	53,1	4,3	54,6	3,9	49,3	5,9	47,9	4,6	56,2	5,4
Parite	4,3		3,4		4,1		3,8		4,2		3,5	
Menopoz Yaşı	45,0	3,9	46,6	3,5	47,5	3,6	44,5	3,6	43,8	3,7	47,2	3,1
BMI	28,8	4,4	28,4	4,3	27,9	3,5	28,6	4,9	25,7	2,6	27,5	4,2

Çalışmaya alınan hastaların sayısal dağılımı şekilde gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Grupların sayısal dağılımı

Tibolon Alan Grup (Grup 1)

Bu grupta 132 olgu bulunmaktadır. Bunların 48'i (% 36) herhangi bir benign nedenle histerektomi olmuş cerrahi nedenli menopoza hastaları idi. 84 (% 64) hasta doğal menopoza hastalardan oluşuyordu.

Tedavi öncesi çekilen ilk grafideki patternlere göre kıyaslama yapıldığında tibolon kullananlar ile transdermal östrojen alanlar arasında fark var ($p=0,021$ ve $p<0,05$), diğerleri arasında fark yok idi. (Transdermal tedavi alan grubun ilk grafisindeki patternlerine bakıldığında bu grup daha dens memelere sahipti.) Pattern değişiklikleri açısından irdelendiğinde tibolon alan 4 olguda (% 3) mammogramlar lipomatöz patternlerden liposkleroz/skeroze patterne geçiş göstermektedir. Değişiklik aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo10).

Tablo 10: Tibolon kullananların pattern değışiklikleri.

	İlk Grafi	İkinci Grafi
Lipomatö (LM)	24	20
Liposkleroze (LSK)	101	101
Dens (Skleroze)	7	11
Toplam	132	132

Bu hastaların 5'inin ilk grafilerinde lezyon mevcuttu. İlk grafiler lezyon açısından değeriendirildiğinde gruplar arasında fark mevcuttu. İkinci grafide tibolon kullananlarda lezyon sayısı 10 olarak saptandı. Tibolon kullananların HT sonrasında çekilen grafilerinde lezyon insidansı tedavi öncesine göre % 3,7 arttı. Lezyon değışiklikleri aşğıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo11).

Tablo 11: Tibolon alanlarda lezyon değışiklikleri.

HT Öncesi Lezyon Sayısı	Lezyon Tipi	HT Sonrası Lezyon Sayısı
2	Fibrokistik hast.	4
0	Mikrokalsifikasyon	1
1	Bening görünümlü opasite	3
1	Basit kist	1
1	Fibroadenom	1
5	Toplam	10

Tibolon alan hastaların HT sonrası çekilen grafilerinde 16 hastada dansite artışı saptanırken, 116 hastada dansite artışı tesbit edilmedi. % 8'lik bu dansite artışı diğer gruplar ile benzerdi ancak sıklık tedavi alan grupla farklı idi (P=0,001).

Konjuge Oral Östrojen+ Medroksiprogesteron Asetat Alan Grup (Grup 2)

0,625 mg konjuge östrojenle kombine edilmiş 5 mg medroksiprogesteron asetat alan grup 104 hastadan oluşuyor idi.

İlk grafideki patternler karşılaştırıldığında konj. Oral Konjuge östrojen+MPA alanlar ile Transdermal östrojen alanlar arasında fark var idi ($p=0,002$ ve $p<0,005$). Diğerleri ile benzer idi. Pattern değişiklikleri açısından bakıldığında konjuge östrojen + MPA alanlarda 3 olguda (% 3) ikinci grafide LM patterninden LSK/SK patterne geçiş gözlenmiştir. Değişiklik aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo12).

Tablo 12 : Konjuge oral östrojen+ MPA alanların pattern değişiklikleri.

	İlk Grafi	İkinci Grafi
Lipomatö (LM)	12	9
Liposkleroze (LSK)	87	83
Dens (Skleroze)	5	12
Toplam	104	104

Bu hastaların 7'sinin ilk grafisinde lezyon mevcuttu. Takiplerinde 8 hastada lezyon vardı. Konjuge oral östrojen kullanımı sonrasında lezyon insidansında % 0,9'luk artış saptandı. Lezyon değişiklikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo13).

Tablo 13: Konjuge oral östrojen+ MPA alanlarda lezyon değişiklikleri

HT Öncesi Lezyon Sayısı	Lezyon Tipi	HT Sonrası Lezyon Sayısı
4	Fibrokistik hast.	4
0	Mikrokalsifikasyon	1
1	Benign görünümlü opasite	1
0	Basit kist	1
2	Fibroadenom	1
7	Toplam	8

HT sonrası 81 hastada dansite artışı saptanmazken 23 hastada dansite artışı mevcuttu. Oran % 23 olarak hesaplandı. Bu değişiklik diğer preparatlarla benzer iken sıklık tedavi alanlarla farklı idi ($p=0,008$, $p<0,05$).

Oral Östrojen Alan Grup (Grup 3)

Bu grupta takip edilen 75 hasta vardı. Bu hastalar herhangi bir benign nedenle histerektomi olmuş cerrahi menopoz hastalarından oluşmakta idi. Bu hastalar sadece östrojen tedavisi almışlardı (42'si 2 mg estradiol hemihidrat alırken 33 tanesi konjuge oral östrojen almıştı).

İlk grafideki patternler değerlendirildiğinde oral östrojen alan grubun patternleri ile diğer 4 grubun patternleri arasında anlamlı fark yok idi ($P>0,05$). Ancak transdermal östrojen alanlar ile farklı idi. Pattern değişiklikleri açısından oral östrojen alan grup incelendiğinde, ilk ve ikinci grafi arasında pattern değişikliği açısından bir fark yok idi. Aşağıdaki tabloda değişiklik gösterilmiştir (Tablo14).

Tablo 14: Oral östrojen alanlarda pattern değişiklikleri

	İlk Grafi	İkinci Grafi
Lipomatö (LM)	11	11
Liposkleroze (LSK)	57	56
Dens (Skleroze)	7	8
Toplam	75	75

İlk grafide 2 hastada lezyon varken sonraki çekilen grafide 5 hastada lezyon tesbit edildi. İlk grafi ile ikinci grafi karşılaştırıldığında oral östrojen tedavisi alanlarda lezyon insidansı % 3,9 olarak artmıştır. Lezyon değişiklikleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo15).

Tablo 15: Oral östrojen alanlarda lezyon değişiklikleri

HT Öncesi Lezyon Sayısı	Lezyon Tipi	HT Sonrası Lezyon Sayısı
2	Fibrokistik hast.	3
0	Mikrokalsifikasyon	0
0	Benign görünümlü opasite	2
0	Basit kist	0
0	Fibroadenom	0
2	Toplam	5

Sadece oral östrojen tedavisi şeklinde hormon tedavisi alan grupta dansite artışı 16 hastada tesbit edilmiş olup oran % 20 şeklinde çıkmıştır ($p=0,013$, $< 0,05$). Bu değişiklik diğer gruplarla benzer sıklık tedavi alan premenopozal hasta grubu ile farklı idi.

Transdermal Östrojen Alan Grup (Grup 4)

Herhangi bir benign nedenle histerektomi olmuş transdermal preparat alan 30 hasta bu grupta değerlendirildi. Bu gruptaki hastalar 3,9 mg/12,5 cm² estradiol içeren flaster formları kullanıyorlardı.

İlk grafilerindeki patternleri incelendiğinde transdermal östrojen alan hastaların daha dens memeye sahip olduğu gözlenmiş olup bu diğer gruplar ile istatistiksel olarak farklı idi ($P=0,019$ ve $P<0,05$). Pattern değişiklikleri incelendiğinde transdermal östrojen alanlarda 1 olguda LSK/SK patenden LM patterne geçiş izlenmiş olup LSK/SK pattern oranı % 3 azalmıştır. Değişiklikler tabloda özetlenmiştir (Tablo16).

Tablo 16: Transdermal Östrojen Alanların pattern değişiklikleri

	İlk Grafi	İkinci Grafi
Lipomatö (LM)	2	3
Liposkleroze (LSK)	24	22
Dens (Skleroze)	4	5
Toplam	30	30

İlk grafide 6 hastada lezyon mevcut iken ikinci grafide 7 hastada lezyon mevcuttu. Lezyon insidansı transdermal preparat alanlarda HT sonrası % 3,3 artış şeklinde sonuçlanmıştır. Lezyon değişiklikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo17).

Tablo 17: Transdermal Östrojen alanlarda lezyon değişiklikleri

HT Öncesi Lezyon Sayısı	Lezyon Tipi	HT Sonrası Lezyon Sayısı
3	Fibrokistik hast.	3
0	Mikrokalsifikasyon	1
2	Benign görünümlü opasite	1
0	Basit kist	1
1	Fibroadenom	1
6	Toplam	7

Transdermal preparat kullananlarda HT sonrası çekilen grafilerde 2 hastanın grafisinde dansite artışı saptandı. Bu artış % 6,5 olarak tesbit edilmiştir ($p=0,001 < 0,05$). Bu diğer gruplarla benzer iken siklik tedavi alan grupla farklı idi.

Siklik Tedavi Alan grup (Grup 5)

Perimenopozal dönemde olan adet görmek isteyen ve bu yönde siklik tedavi alan 100 hasta bu grupta değerlendirildi. 36 tanesi 2mg estradiol valeratla kombine 1 mg siproteron asetat içeren preparat alırken, 64 tanesi 0,625 mg konjugenle kombine 5mg medroksiprogesteron asetat almıştı.

Siklik tedavi alanların ilk grafilerindeki patternleri diğer gruplar ile benzer, transdermal preparat kullananlar ile farklı idi. Siklik tedavi alan hastalar pattern değişikliği açısından irdelendiğinde 4 olguda LM patternden LSK/SK patterne geçiş izlenmiştir (LSK/SK pattern oranı % 4 artmıştır.). Aşağıdaki tabloda pattern değişiklikleri gösterilmiştir (Tablo18).

Tablo 18: Siklik tedavi alanlarda pattern değişiklikleri.

	İlk Grafi	İkinci Grafi
Lipomatö (LM)	14	10
Liposkleroze (LSK)	84	84
Dens (Sleroze)	2	6
Toplam	100	100

İlk grafide 100 hastadan 9’unda herhangi bir lezyon varken HT sonrası çekilen grafide 100 hastadan 12’sinde bir lezyon mevcuttu. Lezyon insidansı açısından bakıldığında siklik tedavi alanlarda HT sonrası lezyon insidansı % 3 artmıştır. Aşağıdaki tabloda lezyon değişiklikleri gösterilmiştir (Tablo19).

Tablo 19: Siklik tedavi alanlarda lezyon değişiklikleri.

HT Öncesi Lezyon Sayısı	Lezyon Tipi	HT Sonrası Lezyon Sayısı
5	Fibrokistik hast.	5
0	Mikrokalsifikasyon	2
1	Benign görünümlü opasite	2
2	Basit kist	2
1	Fibroadenom	1
9	Toplam	12

Siklik tedavi alanların HT sonrası çekilen grafilerinde 41 hastada dansite artışı saptandı. Bu gruptaki dansite artışı % 41 olarak hesaplandı ($p=0,001$). Bu değer diğer tüm gruplar ile farklı idi. Dansite artışındaki en fazla artış siklik tedavi alanlarda gözlemlendi.

HRT Almayan Kontrol Grubu (Grup 6)

HT’si almayan 189 olgu bu gruba alınmıştır. İlk grafilerindeki pattern dağılımı diğer gruplar ile benzer TTS kullanan grupla farklı idi. Hormon tedavisi almayan grupta pattern değişikliği ikinci grafide % 1 oranında lipomatö yönde olmuştur. Aşağıdaki tabloda değişiklik gösterilmiştir (Tablo20).

Tablo 20: HRT almayan kontrol grubunda pattern değişiklikleri

	İlk Grafi	İkinci Grafi
Lipomatö (LM)	31	33
Liposkleroze (LSK)	150	149
Dens (Skleroze)	8	7
Toplam	189	189

Kontrol grubundaki hastaların 10'unun ilk grafisinde lezyon varken takiplerin çekilen sonraki grafide 189 hastanın 13'ünde herhangi bir lezyon mevcut idi. HT almayanlarda takiplerde çekilen sonraki grafilerde lezyon insidansı açısından artış % 1,5 idi. Aşağıdaki tabloda lezyon değişiklikleri gösterilmiştir (Tablo21).

Tablo 21: HRT almayan kontrol grubunda lezyon değişiklikleri.

HT Öncesi Lezyon Sayısı	Lezyon Tipi	HT Sonrası Lezyon Sayısı
3	Fibrokistik hast.	3
0	Mikrokalsifikasyon	2
2	Benign görünümlü opasite	3
3	Basit kist	3
2	Fibroadenom	2
10	Toplam	13

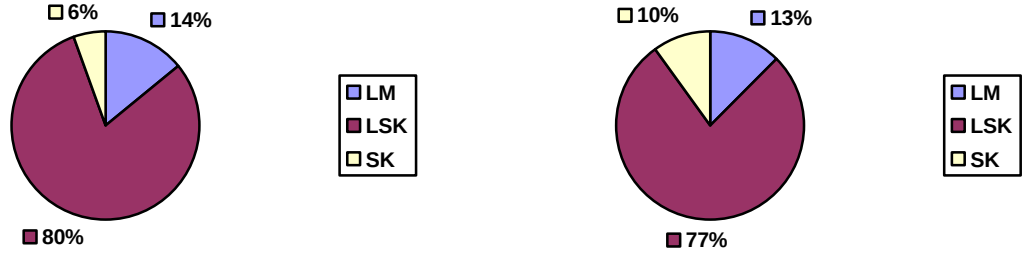
Dansite artışı açısından değerlendirildiğinde HT almayan hastalardan 9'unda dansite artışı tesbit edildi. 180 hastada dansite artışı olmadı. Dansite artışı % 4,7 olarak saptandı.

Çalışma sonucunda tibolon ve konjuge oral östrojen+MPA alan grupta % 3 oranında LSK/SK (Liposkleroze/skleroze; Dens) meme patterni oranı artarken; siklik tedavi alanlarda HT sonrasında LSK/SK meme patterni % 4 oranında arttı. Sadece oral östrojen alan grupta pattern değişikliği izlenmedi. Hormon tedavisi almayan grupta ve Transdermal östrojen alan grupta ise tam tersi lipomatö meme patterni artmış olarak saptandı. HRT alan toplam 441 hastanın ilk ve ikinci grafileri genel olarak değerlendirildiğinde ise dens meme oranı % 6'dan % 10'a çıkmıştı (Şekil2).

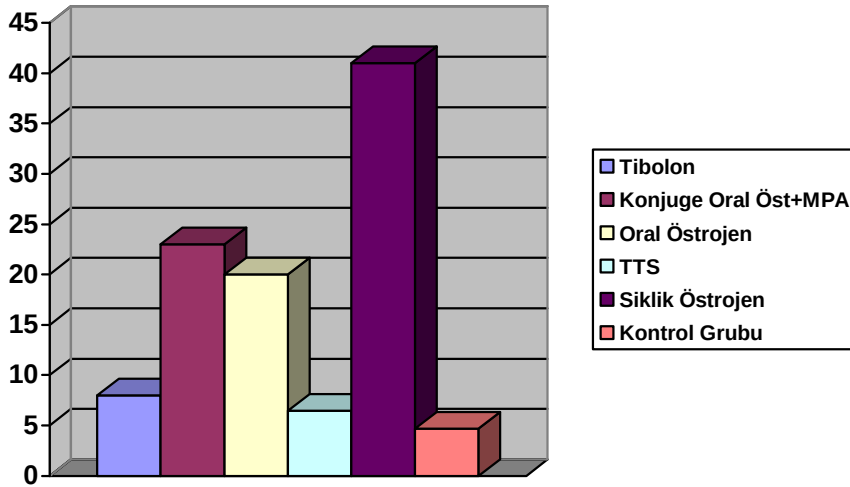
İlk grafide lezyon varlığı olup olmadığı açısından kategorize edilen gruplar arasında sonuçlar anlamlı olarak farklıdır. ($p=0,001$ ve $< 0,005$). İlk grafide lezyon görüle oranı en fazla transdermal preparat kullananlarda idi. Lezyon insidansındaki artış % 3,9 ile en çok oral östrojen alan grupta görüldü.

HRT alanlarda dansite artışı genel olarak % 16 iken HRT almayanlarda bu oran % 4,7 idi. En çok dansite artışı siklik tedavi alan grupta (% 41) sonra konjuge östrojen+MPA

alan grupta (% 23) gözlenmiştir. Gruplara göre dansite artışının dağılımı aşağıdadır (Şekil:3).



Şekil 2: HRT Alanların Pattern Değişiklikleri



Şekil 3: HT sonrası dansite artış oranları

Çalışma sırasında 3 hastada meme ca tesbit edilmiştir. Bu hastaların 2'si konjuge estrojen + MPA kullanan grupta iken diğeri tibolon alan grupta idi.

5. TARTIŞMA

Menopoz, kadın organizması üzerinde bazı olumsuz etkilere sahiptir. Koroner hastalıklarda artış, serebrovasküler hastalıklarda artış, kemiklerden mineral kaybı (osteoporoz), vaginal kuruluk, idrar inkontinansı ile ilgili problemler menopoz çağındaki kadının başlıca problemleri arasında yer alır. Hormon replasman tedavisi ile östrojenin yalnız başına veya progesteronla birlikte verilmesinin bu problemleri önlediği veya azalttığı düşünülmektedir. ⁽²⁾ Kadınların yaşam süreleri gün geçtikçe uzamaktadır. Bu bağlamda postmenopozal hormon tedavisinin olumlu etkilerinin önemi giderek artmaktadır.

Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan kanser türüdür. Meme kanserlerinin yaklaşık % 75'i menopoz sonrası dönemde görülmektedir. Bu dönemde overlerin östrojen yapımı durmuş olmasına rağmen kanser gelişmesi östrojenin etkileri konusunda şüpheler doğurmaktadır. Bu da meme kanserlerinin başlangıcının menopozdan çok daha öncesine gittiğini düşündürmektedir. Bu nedenle HT'nin meme kanserini başlatması değil de başlamış bir proçesi hızlandırması konuşulabilir. ⁽²⁾ Aslında bu hızlanma HT'nin etkisi midir yoksa yaşlanmaya bağlı olarak zayıflayan immün cevabın etkisi mi o da tartışılabilir.

Meme kanseri endokrin bir tümördür ve östrojen stimülasyonunun meme kanserine yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir. Nitekim meme kanseri olan bir hastada ooferektomi yapıldığında hastalığın progresyon hızının düştüğü 100 yıldır bilinmektedir. Erken menarş, geç menapoz, nulliparite meme kanseri insidansını artıran faktörlerdir. Bu faktörler uzun süren östrojen stimülasyonunun meme kanserine neden olduğunu düşündürmektedir. ⁽¹¹⁵⁾ Meme kanserinin, over fonksiyon rahatsızlığı olduğu açıktır, over hormonları, meme hücresindeki bölünmeyi uyararak meme kanseri riskini arttırmaktadır. ⁽¹¹⁶⁾ İn-vitro ve in-vivo çalışmalarda östrojenin meme hücrelerinde mitoz hızını arttırdığı gösterilmiştir. Meme hücresinin mitotik aktivitesi, menstrüel siklusun folliküler fazına göre luteal fazı süresince 2- 3 kat daha fazladır. Bu da, östrojen ve progesteronun beraber, tek östrojene oranla mitotik aktiviteyi daha çok uyardığını, ayrıca EPT'de progesteron dozunun en az tutulması ile normal siklustaki kadar potent olması şartıyla, EPT'nin sadece ET'ne göre daha fazla meme kanseri riskine neden olduğunu desteklemektedir. Bunla beraber, bu etkinin büyüklüğünü veya aralıklı ve sürekli EPT rejimlerinin farklı risklerle ilişkili olup olmadığını güvenilir şekilde tahmin etmek mümkün değildir. Ayrıca, meme hücresi proliferasyonu değişiklikleri hakkındaki çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır. ⁽¹¹⁵⁾

Buradan hareketle menopozdaki bir kadına östrojen veya östrojen+progesteron vermenin zararlı olabileceği düşünülmüştür. Oysa fayda zarar hesabı yapıldığında durum farklıdır. Tıpta tedavi kavramına giren her olayda potansiyel olarak komplikasyon mümkündür. HRT’de bu şekilde değerlendirilmelidir. Bazı araştırmalara göre HRT kullanım süresi 5 yılı veya 10 yılı aştığında meme kanseri görülme ihtimali HRT almayanlara göre artmaktadır. ⁽²⁾ Bu bulgu çok tartışmalıdır ve 5 yıl süre ile HRT almanın birçok kadın için emin olduğu söylenebilir. HRT alan kadınlar genellikle sosyoekonomik açıdan iyi durumda oldukları için daha sık hekim kontrolünde kalmaktadırlar. Dolayısı ile mammografi, meme ultrasonografisi, fizik muayene hatta kendi kendini muayene konusunda yakından takip edilmektedirler. Böylece gelişen bir meme kanseri daha erken farkedilmekte ve morbidite/mortalite düşük olmaktadır. İkinci realite ise, son yayınlarda HRT’nin; (genetik altyapısı meme kanserine yakalanma ihtimali yüksek bir bireyde) meme kanseri insidansını artırmadığını sadece meme kanseri görülme yaşını erkene çektiği şeklindedir. ⁽²⁾ İlginç bir şekilde yayınlar, HT alanlarda ortaya çıkan meme kanserinin biyolojik davranışının ise daha az agersif olduğunu ileri sürmektedirler. ⁽¹¹⁸⁻¹¹⁹⁾

HRT’nin meme kanseri ile ilişkisi uzun zamandır tartışılmaktadır. Bu konuda literatürde değişik bilgiler vardır. Meme kanseri ile HT arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların bir kısmı riskte artış bir kısmı da azalma saptamışlardır. ^(120-121.)

Kısa süreli östrojen kullanımı ile ilişkili çalışmaların pek çoğunda hormon kullanım süreleri bildirilmemiş ve karşılaştırmalar hiç hormon kullanmayanlar ile birkaç yıl hormon kullananlar arasında yapılmıştır. Kısa süreli HT'nin meme kanseri üzerine etkisini araştıran pek çok çalışma vardır. Palmer ve arkadaşları konjuge östrojen ile HT'de meme kanseri riskinin 15 yıllık kullanımdan sonra artmaya başladığını, 5 yıldan az kullanımlarda rölatif riskin 0,7 olduğunu ve 14 yıla kadar bu riskin değişmediğini bildirmişlerdir. ⁽¹²¹⁾ Yang 5 yıldan az HT uygulanan kadınlarda meme kanseri için rölatif riskin 0,8 olduğunu ve 10 yıldan uzun kullanımlarda bu riskin 16' lara kadar yükseldiğini saptamış ve kısa süreli kullanımlarda HT'nin meme kanseri riskini arttırmadığı sonucuna varmıştır. ⁽¹²²⁾ Aynı şekilde doksanlı yılların başında yayınlanan pek çok metaanaliz ise kısa süreli östrojen tedavisi altında meme kanseri rölatif riskinin 1,07 ile 1,0 arasında değiştiğini saptamış ve araştırmacılar kısa süreli hormon kullanımının meme kanseri riskini arttırmadığını bildirmişlerdir. ^(120, 123-124) Colditz'in 1993 yılında yayınladığı bir başka metaanalizde 10 yılı aşkın HT uygulamalarında bile meme kanseri riskinin sadece önemsiz bir oranda arttığı

saptanmış ve kısa süreli uygulamaların meme kanseri riskini etkilemediği vurgulanmıştır. ⁽¹²⁴⁾ 1995 yılında Newcomb ve arkadaşlarının yayınladığı 3130 olguluk çalışma ve 3698 olguluk kontrol gruplarından oluşan bir araştırmada HT süresinin meme kanseri gelişimine etkisi araştırılmıştır. ⁽¹²⁵⁾ Olguların önemli bir bölümünün konjuge östrojen kullandığı bu çalışmada araştırmacılar postmenopozal östrojen kullanımının meme kanseri gelişim riskini arttırmadığını ve 5 yıldan daha kısa süreli kullanımlarda rölatif riskin 0.81 olduğunu bildirmişlerdir. Olguların büyük bir bölümünün konjuge östrojen kullandığı oldukça geniş bir seriyi kapsayan başka bir çalışmada da 5 yıldan az HT uygulamalarında meme kanseri riskinin 0,99 olduğu saptanmıştır. ⁽¹²⁶⁾

Genel olarak bakıldığında 10 yıldan daha kısa süreli ve özellikle konjuge östrojen ile yapılan HT'lerde meme kanseri riskinin artmadığı dikkati çekmektedir. Aslında sonradan görüleceği gibi HT ile meme kanseri arasındaki ilişkinin durumunu inceleyen çalışmalarda hemen hemen fikir birliğine varılan tek bulgu kısa süreli HT'nin meme kanseri riskini arttırmadığı görüşüdür.

Kısa süreli öströjen kullanımının meme kanseri üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların yanında uzun süreli kullanımın etkisini inceleyen pek çok çalışma da vardır. HT geleneksel olarak uzun süreli olduğundan uzun süreli etkinin ne yönde olduğunu bilmek çok daha anlamlıdır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları birbirinden oldukça farklıdır ve uzun kullanımlarda tarif edilen sürenin ne kadar olduğu da tartışmalıdır. İlgili yayınlara bakıldığında 5 yıldan başlayarak 20 yıla varan sürelerin ifade edildiğini görmekteyiz. Palmer ve Kaufman gibi araştırmacılar 10 ve 15 yıldan uzun kullanım sonuçlarını bildirmişlerdir. Araştırmacıların saptadıkları rölatif risk değerleri Palmer'in çalışmasında 1,5 ve Kaufman'ın çalışmasında 0,9'dır. ^(121, 127) Kaufman'ın çalışmasında olguların tamamı konjüge östrojen kullanmış ve meme kanseri riskinin artmadığı saptanmıştır. 1991 yılında yayınlanan ve 16 çalışmayı irdeleyen bir meta analiz araştırmada 15 yıldan uzun HT uygulanan hastalar hormon kullanmayan grup ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda meme kanseri gelişimi için rölatif riskin 1,3 olduğu saptanmıştır. ⁽¹²⁰⁾ Bu metaanaliz uzun süreli hormon tedavisinin meme kanseri gelişme riskini % 30 arttırdığını göstermiştir. Arenas ve arkadaşları 37 çalışmayı kapsayan bir metaanaliz araştırmada olguları doğal ve cerrahi menopoza girmiş olanlar olmak üzere ikiye ayırmış ve uzun süreli HT'nin etkisini araştırmışlardır. Bu değerlendirmeye göre doğal menopoz sonrası 12 yıl ve üzerinde HT uygulanan olgularda rölatif riskin 1,63

olduğu ve dolayısı ile bu grupta meme kanseri gelişme riskinin % 63 oranında arttığı saptanmıştır. ⁽¹²⁸⁾ HT ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran önemli çalışmalardan biri Colditz tarafından yapılmıştır. ⁽¹²⁶⁾

Östrojen kullanımı ve meme kanserine ilişkin erken vaka-kontrol çalışmaları özel alt kategorilerde (benign meme hastalığı, uzun süre kullanım, veya doğal ya da cerrahi menapoz kıyaslaması gibi) yüksek riskler göstermiştir. Bu çalışmalar kontrol grupları olmaması nedeniyle veya göreceli az sayıda vaka ile yapıldığı için sınırlıydı. "Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinden" büyük bir vaka-kontrol çalışması postmenopozal östrojen kullananlarda veya 20 yıl veya daha fazla kullanımda toplamda meme kanserine ilişkin risk artışı tespit etmedi. ⁽¹²⁹⁾ Öte yandan, Avrupa'da yapılan vaka-kontrol çalışmaları şu sonuca varmıştır; östrojen ve östrojen-progestin kullanımı meme kanserinde hafif risk artışı ile ilişkiliydi ve kullanım süresi ile ilişkili bir durum sözkonusuydu. ⁽¹³⁰⁾

1976-1992 yılları arasında yürütülen ve hemşireleri kapsayan bu araştırmanın sonuçlarına göre geçmişte östrojen kullanmış kadınlarda (hatta 10 yıl veya daha fazla) artmış meme kanseri riski görülmemiştir. 5-9 ile 10 yılı aşkın kullanımlarda meme kanseri riskinin değişmediği ve 1,46 olduğu görülmüştür. ^(126, 131) "Iowa Kadın Sağlığı Çalışmasında", sadece günde bir bardak veya daha fazla alkol tüketen postmenopozal kadınlarda meme kanserine ilişkin artmış bir risk gözlenmiştir. ⁽¹³²⁾

Östrojen kullanımı ve benign meme hastalığı arasındaki ilişkiyi özellikle vurgulayan çok faydalı bir çalışma vardır. Bu çalışma etkileyicidir çünkü 10,366 meme biyopsisi spesmenine dayalıdır, bunlardan 3303 kadına ait 4227 biyopsi takip edilmiştir (ortalama takip süresi 17 yıl). Analizler göstermiştir; östrojen kullanımı azalmış meme kanseri gelişme riski ile ilişkilidir. En önemlisi, meme biyopsilerinde atipik hiperplazili hastalarda östrojen kullanımı meme kanseri riskini artırmamıştır ve hatta azaltmıştır. Benzer sonuçlar, "Hemşire Sağlık Çalışması" içinde 9494 kadında yapılan retrospektif bir kohort çalışmada da bildirilmiştir. ⁽¹³³⁻¹³⁴⁾ Koruyucu etkisi muhtemelen tespit/nezaret yanlılığı gösterse de, şu kuvvetli bir kanıttır; östrojen kullanımı cerrahi olarak benign meme hastalığı olduğu kanıtlanmış kadınlarda meme kanseri riskini artırmaz.

Son on yılda, vaka-kontrol ve kohort çalışmaları karmaşık sonuçlar bildirmeye devam etmiştir, fakat östrojen-progestin tedavisi ile meme kanseri riskinde hafif bir artış olduğunu gösteren yeterli miktarda rapor epidemiyologların, klinisyenlerin ve hastaların bu riskin gerçekten var olduğuna inanmalarına neden olmuştur. Toplamda, bu çalışmaların çoğu

östrojen-progestin ile, karşılanmamış östrojen tedavisine kıyasla daha büyük bir risk olduğunu göstermiştir. Aşağıdaki iki tabloda bugüne kadar meme ca hormon kullanımını araştıran yapılmış önemli çalışmaların sonuçları özetlenmiştir (Tablo23, Tablo24).

Tablo 22: Meme ca gelişimi açısından anlamlı sonuç çıkanlar.

Meme Kanseri Ait Postmenopozal Östrojen-Progestin Tedavisi İle İlişkili Relatif Riskler - İstatistiksel Olarak Anlamlı	
Referans	Relatif Risk (CI)
Colditz ve arkadaşları, 1995	1.41 (1.15-1.74)
Persson ve arkadaşları, 1999	1.70 (1.10-2.60) > 6 yıl
Magnusson ve arkadaşları, 1999	1.68 (1.38-2.03)
Schairer ve arkadaşları, 2000	1.40 (1.10-1.90)
Ross ve arkadaşları, 2000	1.24 (1.07-1.45)
Newcomb ve arkadaşları, 2002	1.57 (1.15-2.14)
Porch ve arkadaşları, 2002	1.37 (1.05-1.78)
Weiss ve arkadaşları, 2002	1.54 (1.10-2.17)
Li ve arkadaşları, 2003	1.70 (1.30-2.20)
Olsson ve arkadaşları, 2003	4.60 (2.39-8.84)
Kerlikowske ve arkadaşları, 2003	1.49 (1.36-1.63)

Tablo 23: Meme ca açısından anlamlı sonuç çıkmayan çalışmalar.

Meme Kanserine Ait Postmenopozal Östrojen-Progestin Tedavisi İle İlişkili Relatif Riskler - İstatistiksel Olarak Anlamlı Değil	
Referans	Relatif Risk
Kaufman ve arkadaşları, 1984	1.70 (0.90-3.30)
Ewertz ve arkadaşları, 1988	1.36 (0.98-1.87)
Bergvist ve arkadaşları, 1989	4.40 (0.90-22.4)
Yang ve arkadaşları, 1992	1.20 (0.60-2.20)
Stanford ve arkadaşları, 1995	0.90 (0.60-1.20)
Newcomb ve arkadaşları, 1995	0.75 (0.49-1.15) 1.12 (0.72-1.76)
LaVecchia ve arkadaşları, 1995	1.60 (0.40-6.39)
World reanalysis, 1997	1.53 (0.80-2.92)
Brinton ve arkadaşları, 1998	0.99 (0.70-1.39)
Persson ve arkadaşları, 1999	1.40 (0.90-2.30)
Lando ve arkadaşları, 1999	0.80 (0.60-1.10)
Moorman ve arkadaşları, 2000	0.80 (0.40-1.20)
Kirsh ve Kreiger, 2002	3.48 (1.00-12.1)
De Lignieres ve arkadaşları, 2002	0.98 (0.65-1.50)

Dünya Literatürünün Analizi; Epidemiyologlardan oluşan bir takım, daha önce postmenopozal hormon kullanımının meme kanseri ile ilişkisi konusunda çalışmış tüm araştırmacıları davet etti ve bulunan sonuçlar analiz edildi. Bu analiz aşağıdaki sonuçları ortaya koymuştur:

- Sürekli postmenopozal hormon kullananlar toplamda 1,14 şeklinde relatif artmış meme kanseri riskine sahiptirler.
- 5 yıl veya daha fazla hormon kullanmakta olanlar 1.35 şeklinde relatif riske sahiptirler, ve risk artan kullanım süresiyle birlikte artmaktadır.
- Şu anda hormon kullanmakta olanlar ve yakın zamanda hormon kullanmış olanlar sadece lokalize hastalığa ilişkin kanıtlara sahiptirler (metastatik değil) ve sürekli kullanmış olanlarda daha az metastatik hastalık görülmüştür.
- Meme kanserine ilişkin aile öyküsünün etkisi yoktur.
- Geçmişte hormon kullanmış olanlarda relatif riskte artış yoktur.

Yakın zamana kadar yapılan çalışmalarda meme kanseri ve hormon tedavisi arasındaki ilişkinin boyutlarında büyük farklılıklar görülmektedir. Son yıllarda yapılan daha geniş epidemiyolojik çalışmalar daha net sonuçlar ortaya koymaktadır. 373,092 kadının taranarak toplam yaklaşık 27,000 olguda yürütülen WHI- çalışması, Prospektif-randomize kontrollü bir çalışma olarak, 50-79 yaş gurubu (ortalama 63 yaş) sağlıklı postmenopoz olgularda yürütülmüştür. WHI da çalışma gurubunda, günlük E+P (0.625 mgr CEE+2,5 mgr MPA) kullanan uterusu bulunan olguların kontrol gurubu ile karşılaştırılması yanı sıra, yalnız günlük 0,625 mgr CEE kullanan histerektomize olguların da kontrol gurubuna göre değerlendirilmesi yapılmıştır. ⁽¹³⁵⁻¹³⁶⁾

Çalışmada HT kullanılan sağlıklı postmenopoz olgularında KKH'nın fatal olmayan-MI ve KKH'a bağlı ölüm riskleri ile, Invaziv meme ca'nın araştırılmasındaki risk/yarar dengesinin değerlendirilmesi ve bulguların kontrol guruplarına göre karşılaştırılması amaçlanmıştır..

Çalışmanın E+P kolu toplam 8,5 yıl planlanmasına karşılık 31 Mayıs 2002 tarihinde ortalama 5,2 yıllık bir izleme süresi sonunda durdurulmuştur. Durdurulma nedeni invazif meme-ca ile ilgili istatistiksel sonuçların, bu yan etki için belirlenmiş olan risk üst sınırını aşmış olmasıdır. Projenin bu ayağında meme kanserinde % 26'lık artış olmuştur. (Plasebo grubunda 10.000 kişi arasında yılda 30 meme kanseri vakası görülmesine karşın tedavi grubunda 38 meme kanseri vakasına rastlanmıştır; Ek 8'er olgu.). ⁽¹³⁵⁻¹³⁸⁾

WHI- yalnız-E kolunda aslında merak konusu olan hedef; E kullanımı Meme -Ca ilişkisinin seyri idi. WHI'nIn sadece östrojen ile yürütülen çalışma kolu meme kanserinde artış gözlememiştir; hatta, meme kanseri riski tedavi grubunda azalmıştır (% 23 göreceli risk azlığı), fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu yalnız WHI'nın kombine tedavi alan hastalarla yapılan koluyla değil aynı zamanda Milyon Kadın çalışmasıyla da zıt bir bulgudur. Bu bulgu Meme ca açısından progestin (P) kullanımının önemini tekrar vurgulamaktadır. Ancak uzun yıllardan beri yapılmış observasyonel araştırmaların çoğu, hücre kültür çalışmaları, hayvan modeli çalışmaları, Meme ca östrojen ilişkisini ortaya koyan önemli sonuçlar göstermiş idi. Bu nedenle WHI-yalnız-E kolu Memeca sonuçlarını her şeye rağmen dikkatle değerlendirmede fayda vardır. WHI çalışmasının histerektomize hasta kolundaki bu farklı bulgunun uzun dönem sonuçlarıyla teyit edilmesi gerekliliği üzerine vurgu yapılmaktadır. ⁽¹³⁸⁾

Bu nedenle de günümüz yaklaşımında postmenopozal hormon tedavisi açısından progesteron türlerinin değerlendirilmesi önemlidir sonucuna varılmaktadır. Çalışmalar günümüzde progestin gerçeğini tartışmaya açmıştır. Ancak hangi progestin, hangi dozda, hangi östrojen ile kombinasyonda, hangi yol ile uygulamada, hangi sürede ve hangi olgu grubunda en iyi ya da en az yan etki sonucuna sahiptir konusu henüz çözümlenmiş değildir. WHI'da kullanımda olan MPA'nın ya da diğer progestinlerin bu konudaki rollerinin açınması ancak prospektif, randomize kontrollü, kör çalışmalı geniş olgu kapsamlı çalışmalarla netlik kazanacaktır.

Yaklaşık on yıldır şunu anlıyoruz; meme kanseri ve postmenopozal hormon tedavisi üzerine 60'tan fazla vaka-kontrol ve kohort çalışmasından tek ve tutarlı bir sonuç olmaması nedeniyle bu konuda bir etki varsa bu küçük bir etkidir. WHI sonuçları öğretilen bu bilgide değişiklik ortaya koymamıştır. En önemli cevaplanmamış soru şudur; postmenopozal hormon tedavisi yeni bir meme kanseri oluşumunu başlatmaktamıdır yoksa epidemiyolojik sonuçlar önceden var olan tümörler üzerine olan etkileri mi yansıtmaktadır. Önceden var olan tümörler üzerine etkiyi destekleyen gözlemler şunları içermektedir; (1) riskte bir artış bildiren çalışmalarda kanıtlar göreceli olarak hızlıdır; birkaç yıl içinde; (2) WHI'nın östrojen-progestin çalışma kolunda zarar riski 6 yılda yaklaşık 1.0'dır, ve gözlemsel verilerde başlangıçtaki risk düzeyine dönüş hızlı olmaktadır; (3) WHI'nın çalışmasında invaziv meme kanserinde tedavi ve plasebo grupları arasında fark yoktur; (4) hormon kullananlarda düşük grade hastalığı belgeleyen fazla sayıda literatür daha iyi sürvi oranları ortaya koymaktadır.

WHI, vaka-kontrol çalışmaları ile meme kanserlerinin histolojik tiplerinde fark tespit etmemiştir (bu durum östrojen-progestin tedavisinin invaziv lobüler tümörlerde artışla ilişkili olduğu sonucunu çıkaran çalışmalarla zıt yöndedir). Bu, lobüler tümörlerde artış olduğunu ve duktal kanserlerde değişiklik olmadığını gösteren ulusal istatistiklerle korelasyon göstermiyor idi. ⁽¹³⁸⁾

WHI tarafından östrojen-progestin ile tedavi edilen grupta çalışmanın ilk yılında daha yüksek oranda anormal mammografiler bildirilmişti, ve bu fark her yıl korunmuştu. Mammografi bulguları çok önemlidir, bu bulgular düşündürmektedirki; östrojen-progestin ile tedavi edilen kadınlarda anormal mammografilerin yüksek oranı hormon tedavisinin istenmeyen ve pahalı etkisini temsil etmektedir.

WHI'nın östrojen-progestin çalışma kolundaki sonuçları, daha önce bildirilen vaka-kontrol ve kohort çalışmalarındaki sonuçlara kıyasla daha kötü tümörlerin daha erken görüldüğünü ortaya koymuştur. WHI şu noktayı vurgulamıştır; sonuçlar (hem invaziv meme kanseri hem de mammografi bulguları) var olan meme kanserlerinde büyümenin stimüle edilmesi ile uyumludur. İn situ tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, fakat aynı zamanda tanıda gecikme söz konusudur. Bu durum 'hormon kullananlarda sonuçların erken tanı nedeniyle daha iyi olduğu' düşüncesine ters düşmüştür. Literatürdeki pekçok raporun aksine, WHI'nın sonuçları ortaya koymuştur; hormon tedavisi kullanan kadınlarda teşhis edilen invaziv meme kanserleri daha kötü prognoz gösterebilir.

Şu ana kadar, iyi bir şekilde farkedilmiştir; WHI çalışmasına katılanlar daha yaşlı postmenopozal popülasyonu temsil etmektedir (ortalama yaş 63 ve menopoz yılı ortalama 18). Bu yaşlı popülasyonda mevcut gizli tümör olması daha muhtemeldir ve bu popülasyondaki gizli tümörlerin gençlerdekilere kıyasla hormonal stimülasyona daha fazla yanıt vermesi mümkündür. Şu noktayı akılda tutmak önemlidir; WHI'nın iki çalışma koluna katılanlar benzer değildi. Bu yüzden, her iki koldaki meme kanseri riskleri benzer değildi.

WHI çalışması meme açısından güncel yaklaşıma şu özet sonucu kazandırmıştır; Uterusu bulunan kadınlarda E+P nin kombine kullanımının 4 yıl, uterusu olmayan kadınlarda ise yalnız- E'nin 6-7 yıl süreli kontrol altındaki kullanımlarının Meme ca riskini arttırmadığı düşünülmektedir. Yalnız E kullanımlarının E+P kullanımına göre memedansitesini daha az etkileyerek olası sorunlarda tanıdaki gecikmeyi de önleyebilme özelliği üzerinde durulmaktadır. ⁽¹³⁶⁾

Son zamanlarda yapılan önemli çalışmalardan bir diğeri de “Bir Milyon Kadın Çalışması”dır. Çalışma İngiltere’de 3 yılda bir tarama mammografisi yapılan, yaklaşık yarısı herhangi bir şekilde postmenopozal hormon tedavisi almış olan, 50-64 yaş grubundaki 1,084,110 kadında 1996-2001 yılları arasında sürdürülmüş geniş bir cohorta ait observasyonel bir çalışmadır. Çalışma verileri mammografi öncesi doldurulan anket formlarına kaydedilen verilerdir. Randomize olunmamış popülasyon retrospektif olarak, spesifik tiplerdeki hormon tedavilerinin meme Ca oluşumu ve ölüm insidansını saptamak üzere incelenmiştir. Olgularda 2,6 yıllık izlem süresi sonunda invaziv Meme Ca insidansı ve 4,1 yıllık izlemde de mortalite analiz çalışmaları yapılmıştır. ⁽¹³⁹⁾

WHI çalışmasından farklı olarak sadece konjuge östrojen ve medroksiprogesteron asetat kombinasyonu değil birçok oral (Tibolon dahil), transdermal ve implant yolla uygulanan hormon tedavi preparatları da gözlemlenmişti.

Sonuç olarak; MWS'da hem sadece Östrojen verilen hem de Östrojen ve Progesteron kombine tedavisi verilen bütün ilaç formlarının artmış meme kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

MWS'da WHI çalışma verileri de göz önüne alındığında kombine E+P kullanımında yalnız-E kullanımına göre RR'de belirgin artım söz konusu olmuştur.

MWS de yalnız-E ve E + P nin meme-ca riski dışında elde olunan bir diğer bulguda Tibolon kullanmakta olan olgulardaki risk artımıdır (RR: 1,45). Tibolon için MWS de verilen RR: 1,45'in diğer verilerden oldukça yüksek olması konusunda da farklı yorumlar ortaya atılmıştır. Bunların üzerinde en çok durulanı tibolonun meme yoğunluğu üzerindeki olumlu etkisine ve diğer çalışma verilerine dayanmaktadır. Ancak tüm bu bilgilere karşılık meme-ca insidansı ve meme güvenliği açısından tibolonun etkilerini değerlendirmek için yürütülen klinik çalışmaların sonuçlarını da beklemek gereklidir. ⁽¹³⁹⁾

MWS – meme ca çalışması ve sonuçlarına ait ciddi tartışmalar bulunmaktadır. Çalışma her ne kadar çok sayıda olgu içerse de prospektif randomize olmayan gözleme dayalı bir anket çalışmasıdır. Mammografilerin 3 yıl gibi geniş aralıkla çekilmiş olması sakınca teşkil etmektedir. Her yıl mammografi çekilmemiş olması bazı meme-ca olgularını tespit etmeden çalışmaya dahil etmiş olunabileceğini düşündürmektedir.

Ortalama meme ca takip süresi 2,6 yıl gibi oldukça kısa bir süredir. Mammografide tanımlanacak bir kanser 7-10 yıllık başlangıç dönemi sonunda yakalanmakta ve yaklaşık 11-14. yıllarda da(2,5 cm iken) klinik bulgu vermektedir. MWS – meme ca ilişkisinde bu zaman faktörü önemli bir tenkit noktası olup HT'nin var olan tümörü takip altında iken ortaya çıkarttığı, aksine kendisinin tümör oluşumunda primer etkide olamayacağı üzerinde durulmaktadır. Ayrıca gözleme dayalı bir anket çalışması olan MWS de kadınların 1/3'ne değişik tipte hormon tedavisi uygulanmış, buna karşın HT değiştirme nedeni açıklanmadan, en son kullanılan ilaç kayıtlara geçmiştir. Bu sonuç verilerin gerçekleri ne derece yansıttığı konusunda şüphe uyandırmaktadır.

WHI çalışmasıyla benzer şekilde bu çalışmada da hormon tedavisi alan kadınlarda, almayanlara göre tanı konmuş meme kanserlerinde daha ileri evre ve daha büyük tümör

boyutu saptanmıştır. Ancak farklı olarak, meme kanserine bağlı ölüm riskinin de, hormon tedavisi almayan meme kanserli kadınlardan daha fazla olduğu bulunmuştur. ⁽¹³⁹⁾

Meme hücresi mitotik aktivitesini çalışmak zor olduğu için, menopozal tedavilerin olası etkilerini göstermede meme kanser riskini belirlemede invaziv biyomarkerların daha az kullanımı açısından mammografik dansitenin değerlendirilmesi daha yararlı olacak gibidir. Mammografideki dansite değişikliklerinin, bu şekilde bir marker olarak kullanılmasını destekleyen kabul edilir kanıtlar mevcuttur. Mammografilerin kullanımı kolaydır ve mammografideki dansite artışı, artmış meme kanseri riski ile yüksek oranda ilişkilidir. ⁽¹¹⁶⁾

Yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, parite sayısı gibi değişkenlerin meme dansitesini değiştirebileceği söylenmektedir. Bizim çalışmamızda tüm gruplarda olguların demografik bilgileri göz önüne alındığında yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, parite sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Daha büyük mammografik meme dansitesi olan kadınlar daha yüksek meme kanseri riskine sahiptirler, ve östrojen-progestin tedavisi alan kadınların yaklaşık % 25'inde meme dansitesinde artış olmaktadır. ⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾ Aksine, raloksifen ve tibolonun meme dansitesine etkisi yoktur. ⁽¹⁴³⁾ Öte yandan, hormon tedavisi ile dansitede kısa dönem artışın kişinin meme kanseri riskini değiştirip değiştirmediği belirgin değildir. Daha yeni dönemde hormon tedavisi kullananlar kullanmayanlara kıyasla daha dens memelere sahiptirler. ^(144, 147) Seattle bölgesinde, hormon kullananların % 49'unun memeleri kullanmayanların % 33'üne kıyasla daha denstir ve bu etki yaşla birlikte artmaktadır. ⁽¹⁴⁸⁾ Gerçekten, 55 yaşın altındaki kadınlarda hormon kullananlarla kullanmayanlar arasında fark bulmak zordur. ⁽¹⁴⁹⁾ Fakat 55 yaşın üstündeki kadınlarda etki ne kadar büyüktür? Bu net bilinmiyor. Bir çalışmada, meme dansitesi 55 yaş üstündeki hormon kullananların % 8'inde artmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda memeler aynı kalmıştır. ⁽¹⁴⁹⁾

Hormon tedavisinin meme dansitesi üzerine etkisi hızlıdır; böylece, kullanım süresinin etkisi yoktur. ⁽¹⁴⁹⁾ Dikkatli çalışmalarda, günlük devamlı kombine östrojen-progestin rejimlerinin ardışık rejimlere kıyasla daha büyük etkisi olduğu bildirilmiştir; dansitede tedavinin ilk aylarında artış ortaya çıkmaktadır ve daha sonra değişmeden aynı kalmaktadır. Bu yüzden, hormon tedavisi meme dansitesini özellikle yaşlı postmenopozal kadınlarda artırmaktadır, etki tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve kullanım süresi boyunca stabil kalır. Öte yandan, bu etki kullananlarda kullanmayanlara kıyasla % 25 daha

fazla görülür; gerçekte, tüm kadınlar bu şekilde yanıt vermez. Ve daha da önemlisi, meme dansitesinde artış şeklinde yanıt veren kadınlarda tedavinin kesilmesiyle dansitede azalma olmaktadır. ⁽¹⁴⁷⁾

Postmenopozal hormon tedavisi ile ilişkili meme dansitesindeki artış geçici, reversible bir değişiklik gibi görünmektedir, bu değişiklik sellüler proliferasyon üzerine kalıcı etki açısından tutarlı değildir. Hormon tedavisi kesildikten sonra meme dansitesi hızla azalır. ^(147, 150) Retrospektif bir analizde, hormonla indüklenmiş anormalliklerin regresyonu tedavinin kesilmesinden sonraki ikinci haftada ortaya çıkmaktadır. ⁽¹⁵¹⁾ Bir postmenopozal hasta ne kadar yaşlıysa hormon tedavisiyle birlikte meme dansitesinde artış olma riski o kadar fazla olmaktadır. Bu yüzden, dens memelere sahip 65 yaşın üstündeki kadınlarda mammografiden iki hafta önce hormon tedavisinin kesilmesini tavsiye etmek için iyi bir sebep vardır. Şüpheli veya yorumlanması zor mammografileri olan daha genç kadınlarda tetkik tekrarlanmadan önce hormon tedavisinin 2 hafta boyunca kesilmesi gerekir.

Mammografik dansite artışının meme kanseri riskini artırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. ⁽¹⁵²⁻¹⁵³⁾ WHI çalışmasının her iki kolunda da meme dansitesi takibi yapılmamıştır. Mammografik dansitenin değerlendirildiği çalışmalara göz atacak olursak;

Greendale ve arkadaşları yaptıkları dansite çalışmasında konjuge östrojenin meme dansitesi üzerine minimal etki yaptığını saptamışlardır. ⁽¹⁵⁴⁾ Lundstrom ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aynı şekilde transdermal ve düşük doz oral östrojenin dansiteye olumsuz etkilerinin çok az olduğunu (sırasıyla % 2 ve % 6) buna karşılık kombine östrojen progesteron kullananlarda dansitenin % 40 oranında arttığını göstermişlerdir. ⁽¹⁵⁵⁾

Rutter ve arkadaşları yaptıkları 5212 hastayı kapsayan çalışmalarında hormon tedavisi alacak olan, halen alan ve kesilmiş olan gruplarda mammografik dansite incelemeleri yapmışlardır. Sonuçta hormon tedavisinin mammografik bulgularının dinamik olduğunu ve hormon tedavisi almaya devam edenlerde, kesilmiş olanlara göre dansite artışının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. ⁽¹⁵⁶⁾

Marchesoni ve arkadaşlarının 103 postmenapozal hasta üzerinde, bir yıl süreyle yaptıkları çalışmalarında kombine östrojen ve progesteron tedavisi verdikleri grupta % 45,1 oranında meme dansite artışı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu oran plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ⁽¹⁵⁷⁾

Junkermann et al. postmenapozal ve geç perimenapozal dönemdeki hastalara uygulanan düşük doz sürekli kombine ve aralıklı kombine hormon tedavisinin, mammografik değişiklikler üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Hastaların % 60'ında meme dansitesinde herhangi bir değişiklik saptanmazken, yaklaşık % 20 hastada hafif dansite artışları ve % 10-14 hastada ise mammografide ciddi dansite artışları tespit edilmiştir. Düşük doz sürekli kombine hormon tedavisi alanlar ile aralıklı kombine hormon tedavisi alanlar arasında mammografik bulgular açısından anlamlı fark bulmamışlardır. Progesteron tipinin mamografik dansite üzerine bir etkisi olmadığını saptamışlardır. ⁽¹⁵⁸⁾

Bizim alışmamızda en fazla dansite artışı sıklık tedavi(E+P) alan grupta ortaya çıkmıştır (% 41 oranında). Bu oran literatürle uyumsuz olup yüksek bir orandır. Daha geniş vakaları içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

şendağ ve arkadaşlarının 216 hastayı kapsayan bir çalışmalarında kombine hormon tedavisi alan 61 hastanın 19'unda (% 31,1) mammografi dansitesinde artış izlemişlerdir. ⁽¹⁵⁹⁾

Turgut ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 43 hastaya kombine östrojen ve progesteron verdiklerinde 13 hastada (% 30) meme dansitesinde artış tespit etmişlerdir. ⁽¹⁶⁰⁾ Tkel ve arkadaşlarının 131 kadında yaptıkları başka bir çalışmada kombine östrojen ve progesteron alan grupta mammografilerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. ⁽¹⁶¹⁾

Topal ve ark. yaptığı bir çalışmada, özellikle progesteronların dansite üzerindeki etkileri incelenmeye çalışılmış; mammografik dansite artışı, östrojen-progesteron kombinasyonu kullanan kadınlarda, diğer gruptakilere oranla daha sık görülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Meme dansitesinin, yüksek dozlarda ve sürekli progesteron kullanımına bağlı olarak daha çok arttığı sonucuna varılmıştır. ⁽¹⁶²⁾

Düşük doz HT'nin meme dansitesine olan etkisini irdeleyen bir çalışmada Christodoulakos GE. ve arkadaşları mammografi üzerine iki standart ve bir düşük doz hormon replasman tedavi rejimlerinin etkisini karşılaştırmışlar ve düşük doz hormon tedavisi, meme dansitesindeki daha az orandaki artış ile anlamlı olarak ilişkilidir sonucuna varmışlardır. ⁽¹⁶³⁾

Bizim alışmamızda kombine tedavi alan grupta (konj strojen+MPA) % 23 dansite artışı tesbit edilmiş olup bu literatürle uyumludur. Sadece strojen alan cerrahi menopoş grubunda ise dansite artışını % 20 olarak saptadık.

Harvey J. Ve arkadaşları tarafından amerikada yapılan randomize bir çalışmada, oral HT kullanımı ile karşılaştırıldığında; transdermal HT'sinde mammografideki meme dansite artışında ve meme hassasiyetinde anlamlı olarak daha düşük insidans olduğu görüldü. ⁽¹⁶⁴⁾ Bizim çalışmamızda da transdermal preparat kullananlarda daha düşük dansite artışı gözlenmiştir (% 6,5).

Literatürde benzer şekilde hormon tedavisinde kullanılan değişik preparatlarla meme dansite değişikliklerini irdeleyen çalışmalar bulunmaktadır. Marchesoni ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Tibolon verilen 43 hastadan sadece ikisinde dansite artışı saptanmıştır. ⁽¹⁵⁷⁾ Lundstrom ve arkadaşlarının 158 hastayla yaptıkları çalışmada ise Tibolon alanlarda plasebo grubuna göre mammografi dansitelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır. ⁽¹⁶⁵⁾ Pantidou ve arkadaşları aynı dozda Tibolon kullanan 45-62 yaşları arasındaki postmenopozal 83 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, beş yıldan az süreli kullanımda Tibolon ile mammografi dansitelerinde anlamlı değişikliğe rastlamamışlardır. ⁽¹⁶⁷⁾

Kutlu ve arkadaşları bir yıl süreyle Tibolon verdikleri 59 postmenapozal olguyu incelediklerinde % 70 olguda meme dansitesinde belirgin bir değişiklik olmazken, düşük paternli meme dansitesine sahip kadınlarda (N1, P1) meme yoğunluğunda hafif bir artış saptanmış ve yüksek dansiteli grupta % 16- 25 oranında azalma izlenmişlerdir. Yüksek mammografik dansiteli postmenapozal kadınlarda Tibolon kullanımının meme dansitesindeki artışı sınırlayabileceğini düşünmüşlerdir. ⁽¹⁶⁸⁾

Colacurci ve arkadaşlarının 121 sağlıklı postmenopozal hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastalar üç gruba ayrıldı ve hastalara östrojen, Östrojen + Progesteron ve Tibolon verildi. Östrojen+Progesteron alan gruptaki mammografik dansite artışının sadece östrojen alan gruba göre daha belirgin olduğunu ve Tibolon alan grupta ise belirgin bir mammografik dansite artışı olmadığını saptamışlardır. ⁽¹⁶⁹⁾

Erel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Tibolon verilen grupta mammografik dansitede belirgin artış saptamamışlardır. ⁽¹⁷⁰⁾ Bülbül ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada yine Tibolon kullanan grupta meme dansitesi ve hassasiyetinde belirgin değişikliğe rastlanmamıştır. ⁽¹⁷¹⁾ Bisanti ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise Tibolon alanların hiçbirinde meme dansitesinde artış bulunmazken, meme yoğunluğunda % 9,5 oranında azalma bulunmuştur. Meme kanseri aile hikayesi bulunan veya artmış

meme yoğunluğu saptanan hastaları da içeren daha geniş bir postmenapozal hasta grubunda Tibolonun öncelikle tercih edilebileceğini belirtmişlerdir. ⁽¹⁷²⁾

Christodoulakos ve arkadaşları; 41-65 yaş arasındaki, en az iki yıl süre ile menopozda olan ve dokuz aydan kısa süreli olmamak kaydıyla tedavisine başlanmış olan 131 hastada yaptıkları bir çalışmada Tibolon alan grupta mammografi bulgularında anlamlı değişiklik gözlememiştir. ⁽¹⁷³⁾

Biz de bu çalışmamızda Tibolon kullananlarda % 8 oranında dansite artışı saptadık. Bu artış oranı literatüre göre fazla idi.

Bizim çalışmamızda wolfe'un dörtlü pattern tanımlaması kullanılmamıştır. Wolfe klasifikasyonunda meme dokusunun tamamı değerlendirmeye alınmaktadır. Bu nedenele bu klasifikasyona göre yapılan değerlendirmenin memenin tümünü yansıttığı için daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Wolfe klasifikasyonuna göre değerlendiren Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında östrojen alan grupta % 18'inde, Stamper et al. Östrojen alan grupta % 17'sinde dansite artışı izlenmiştir. ⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁵⁾

Meme paternine göre yapılan değerlendirmede tibolon ve konjuge östrojen+MPA kullanan grupta % 3 oranında dens meme paterni yönünde değişiklik olurken, siklik tedavi alan grupta bu oran % 4 idi. Sadece oral östrojen alan grupta pattern değişikliği izlenmedi. Transdermal östrojen alanlarda ve HT'si almayanlarda ise tam tersi lipomatö yönde değişiklik olmuştu. Klinik kullanımda pattern uygulaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaş dönemi ile birlikte meme fibroglandüler dokuda azalma, yağ dokusunda artma izlenir. Bu liposkleroze ve skleroze olarak izlenen memenin lipomatö meme paternine dönüşümü demektir. Günlük klinik kullanımda yaygın olarak kullanılmakla birlikte literatürde, bu sınıflamaya göre dansite değişikliğini değerlendiren çalışma bildirilmemiştir.

Bizim çalışmamız lezyon değişikliği açısından değerlendirildiğinde; İlk grafide lezyon varlığı olup olmadığı açısından kategorize edilen gruplar arasında sonuçlar anlamlı olarak farklıdır. ($p=0,001$ ve $<0,005$). Yani gruplar homojen değildi. İlk grafide lezyon görüle oranı en fazla transdermal preparat kullananlarda idi. Lezyon insidansındaki artış % 3,9 ile en çok oral östrojen alan grupta görüldü. En az artış ise konjuge oral östrojen (kombine tdv) alan grupta gözlemlendi.

Hormon tedavisi mammografik taramayı bozmakta mıdır? Literatür bu konuda karmaşıktır. 7 çalışmanın gözden geçirilmesi şu sonucu çıkarmıştır; 7 çalışmadan 6'sı hormon kullanıcılarında mammografik sensitivitede azalmayı göstermiştir. Fransada

yapılan bir çalışmada kullanmayanlarda daha düşük kanser insidansı bulunmuştur, fakat Amerika'da yapılan prospektif bir çalışmada şu sonuca varılmıştır; hormon kullananlarda ve kullanmayanlarda geri çağırma oranları benzerdi ve hormon tedavisi nadiren diagnostik bir karışıklığa yol açıyordu. Öte yandan, toplamda, çalışmalar mammografik sensitivitede bir azalma göstermiştir, spesifisitede ise az bir etki vardır. Çalışmalar az sayıda aralıklı kansere dayanmaktadır, ve karıştırıcı faktörlerin(örneğin yaş, menopoz yaşı, menopoza kadar olan süre) kontrolündeki zorluk nedeniyle bu etkinin düzeyi belirsizdir. Eğer meme kanseri taramasının etkinliği postmenopozal hormon tedavisi nedeniyle azalmışsa meme kanseri mortalitesi üzerine ters bir etki beklenebilir. Postmenopozal hormon tedavisi alan kadınlarda meme kanseri mortalite oranlarını inceleyen çoğu çalışma iyileşmiş sörvi oranları belgelemiştir.

.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mammografi, meme kanserinin erken tanısında altın standart olan bir yöntemdir. Elli yaş üzerindeki kadınlarda meme kanserine bağlı mortaliteyi belirgin oranda azaltmaktadır. ⁽¹⁷⁴⁾ Her ne kadar mammografi meme lezyonlarının tanısında en duyarlı yöntem olsa da duyarlılığı % 85-90'nın üzerine çıkmamaktadır. Bunun en önemli nedeni yoğun meme dokusunun, altında yatan lezyonu gizleme eğilimidir.

Hormon tedavisi, menopozun getirdiği rahatsız edici birçok semptomu gidermekte, osteoporozu önlemekte, bu nedenle de günümüzde yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Bununla birlikte meme kanseri riskini arttırdığına dair tartışmalar halen sürmektedir.

Hormon tedavisinin değişik çalışmalarda % 25 olguda meme dansitesinde artışaneden olabileceği söylenmektedir. ⁽¹⁷⁷⁾ Bu durum hormon tedavisi alan hastaların takibinde memenin değerlendirilmesini daha da önemli kılmaktadır. Dansite artışının mammografi sensitivitesini azaltabileceğine ve spesifiteyi düşüreceğine dair tartışmalar mevcuttur.

Literatürde yapılan çalışmalarda değişik preparatlarla mammografi dansitelerinde farklı düzeylerde değişimler olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda, biz Tibolon kullanan, konjuge östrojen+MPA kullanan, sadece oral östrojen kullanan, transdermal östrojen alan, siklik E+P alan ve HT almayan hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki grafilerini pattern değişiklikleri, lezyon değişiklikleri ve dansite değişiklikleri açısından değerlendirdik. HT alanlarda tedavi sonrasında daha dens meme patterni gözlemlendi. Lezyon insidansı açısından ilk grafiler karşılaştırıldığında gruplar birbirinden farklı idi. Lezyon insidansındaki artış % 3,9 ile en çok oral östrojen alan grupta görüldü. Ancak östrojen kullanımı cerrahi olarak bening meme hastalığı olduğu kanıtlanmış kadınlarda meme kanserini artırmadığı bilinmektedir. ⁽¹³³⁻¹³⁴⁾

Tibolon ile literatürle uyumsuz mammografik dansite artışı görülmüştür. Kombine östrojen ve progesteron tedavisi uygulanan hastalardan continue olan grupta literatürle uyumlu iken siklik grupta farklılık gözlenmiştir. Bu sonuçların çalışmanın geriye yönelik yapılmasından, süresinden ve olgu sayısının sınırlı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Daha geniş ve uzun süreli uygulanan tedavilerle daha ileri ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Postmenopozal hormon tedavisinin,

mammografik dansite değişikliklerine etkileri daha geniş serilerde ve uzun takip ile daha net ortaya konacaktır.

Son 2- 3 yıla damgasını vuran klinik çalışmalar HT ‘nin “kişiyeye özgü” sınırlarını ortaya koymuş ve HT planlanacak olguların iyi değerlendirilmelerine, lüzumsuz ve fazladan tedavi uygulamalarından kaçınılması gerektiğini vurgulamaktadır. Menopoz tedavisinin bugünkü tüm bilgilerimiz içinde kişiyeye özgü bir tedavi olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir.

Menopozdaki kadınların hayat kalitesini artıracak uygun seçenek hormon ise kullanılacaktır. Tedavinin adı hormon değilse uygun alternatiflere yönelinecektir. Bu prensipler içinde uygulanacak tedaviler hayatlarının yaklaşık 1/3’lük dönemini menopozal sorunlar içinde geçiren kadınlarımıza kaliteli yaşam şansını verecektir. Bu yaklaşımlar menopozun hayatın sonbaharı olmadığını ve bu dönemdeki mutlu yaşamın yalnız kadınlarımız için değil aile üyeleri ve toplum içinde önemli bir hedef olduğunu ortaya koyacaktır.

Menopozal semptomlar (vazomotor bozukluklar ve buna bağlı uyku bozuklukları) ve genitoüriner atrofi için günümüzde halen HT kadar etkin başka bir seçenek bulunmamaktadır.

EPT, sadece primer ve sekonder kardiyovasküler koruma amacı için kullanılmamalıdır. (Ocak 2003 tarihinde “Food and Drug Administration ”Östrojen ve Östrojen+Progesteron kombine tedavisinin konumunu değiştirdi ve kardiyovasküler hastalıktan korunma amacıyla kullanılamayacağı kararına varmıştır).^(13, 178)

HT kullanımı sonucu oluşan meme kanseri risk artışı, alkol kullanımı, obezite (Vücut Kitle İndeksi>30), 30 yaşından sonra yapılan ilk doğum, geç menopoz gibi risk faktörlerinden daha farklı değildir.

Postmenopozal dönemde EPT kullanım süresi konusunda eldeki verilere göre fikir birliği yoktur. Ancak meme kanseri açısından 5 yıldan uzun süreli EPT kullanımında, tedaviye devam edilip edilmeyeceğine bireysel değerlendirmelerle karar verilmelidir. Tek başına estrojen tedavisi (ET) kullanım süresi için; bugünkü bilgilerimize göre uterusu olmayan menopozdaki olgularda (kontrol altında olmak kaydı ile) kullanımının 6-7 yıl için güvenilir olduğu yönündedir.

Prematür över yetmezliği (prematür menopoz) ve erken yaşta cerrahi menopoz olguları için HT uygulamasında, günümüz verilerine göre böyle bir süre kısıtlaması yoktur.

Epidemiyolojik veriler göstermektedirki; meme kanserine ilişkin pozitif aile öyküsü postmenopozal hormon tedavisi açısından bir kontrendikasyon olmamalıdır.

Postmenopozal hormon tedavisi kullanırken meme kanseri gelişen kadınlarda meme kanseri nedeniyle ölüm riski azalmıştır. Bunun muhtemel nedeni şu iki faktördür; (1) artmış sörvi ve erken tespit; ve (2) varolan tümörler üzerine bir etki öyleki; tümörler daha az virulan ve agresif davranmaktadır.

Postmenopozal hormon tedavisi meme kanserinde küçük bir artışla ilişkilidir veya varolan mevcut tümörleri etkilemektedir. Elbette meme kanserine ilişkin küçük bir risk artışı bile korkutucudur. Hastalara şu noktayı özellikle vurgulamak gerekirkki; hormon tedavisi ile bildirilen risk artışı pozitif aile öyküsünden, menopoz sonrası aşırı kilo alımından ve alkol kullanımından daha küçüktür. Literatür yeterince güçlü olduğu için, hastalara meme kanseri ve postmenopozal hormon tedavisi ile ilgili epidemiyolojik raporlara ilişkin alternatif açıklamalar yapmak uygun olacaktır. Yapılmış çalışmalar hormon tedavisinin varolan mevcut tümörler üzerine etkilerini yansıtmaktadır, ve meme kanseri gelişen hormon kullanan kadınlarda meme kanseri nedeniyle ölüm riski azalmaktadır, çünkü ortaya çıkan tümörler daha iyi diferansiye, daha lokalize ve küçüktür. Tümör özelliklerine ilişkin WHI çalışması tarafından bildirilen farklı sonuçlar bulmaca gibidir ve çalışmaya katılan yaşlıları yansıtabilir veya tanı ve yönetimdeki varyasyonları yansıtabilir. WHI bazı vaka-kontrol ve kohort çalışmalarla şu sonuca varmıştır; kombine östrojen ve progestinin şu anki kullanımı meme kanseri riskinde hafif artmaya neden olmuştur. Bu bulgunun varolan tümörler üzerine hormon tedavisinin etkisine bağlı olup olmadığı hala bilinmemektedir. HERS, WHI ve MWS çalışmalarının ortak noktaları olarak; yaşlı popülasyona göre HT ve invaziv meme-ca ilişkisi içinde Progestinlerin, östrojenlere göre daha potansiyel sorun olduğu sonucuna varılmış ve bu noktaya dikkat çekilmiştir.

Sonuç olarak meme kanseri korkusu ile HRT alması sakıncalı olan çok az hasta vardır. Daha önce belirtildiği gibi 5 yıl süre ile HRT almak kadınların çoğu için emniyetlidir. HRT alan kadınların alkol tüketmesinin meme kanseri riskini artırdığı sanılmaktadır. HRT başladıktan sonra rutin meme kontrollerine gelemeyecek hastalarda meme kanseri tanısının gecikerek konacağı bilinmelidir. HRT'yi 10 yıldan daha uzun süre yapmanın riskleri ile çok bilgi yoktur. Ancak 10 yılda relatif riskin 2 misline ulaştığı bilinmektedir. ⁽²⁾

6. KAYNAKLAR

1. **Ertüngenalp E, Seyisoğlu H.** Klimakterium ve Menopoz. In: Kişnişçi HA (Ed). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara, Güneş Kitabevi; **1996**; p:1319-1351.
2. **Beksaç S.** *Jinekoloji*. Medikal Network, **Ankara 2006**
3. **Sutherland RL, Watts CKW, Musgrove EA.** Cell cycle control by steroid hormones in breast cancer: implications for endocrine resistance. *Endocr Rel Cancer* **1995**; 2: 87.
4. **Laya MB, Gallagher JC, Scheiman JC, Larson EB, Watson P, Weinstein L.** Effect Postmenopausal Hormonal replacement therapy on mamographic density and parenchymal pattern. *Radiology* **1995**; 196: 433-7.
5. **Ma L, Fishell E, Wright B, et al.** Case control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography *J. Natl Cancer Inst* **1992**; 84:781-785.
6. **Atasü T.** *Menopoz ve Hormon replasman tedavisinin tarihçesine bir bakış*. In Menopoz tedavisi ve kanser. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. **2001**; 1-11.
7. **Rozenbaum H.** 100 years of hormone replacement therapy. In *IV. European Congress on Menopause*. Edit Martin H. Birkhauser, Henri Rozenbaum. Vienna-Austria. **1998**.
8. **Teed H, Burger HG.** The menopausal transition. In Studd J(ed): The management of the menopause. *Parthenon Publishing*. New York. **1988**.
9. **Hurd WW.** Menopause. IN Berek JS (ed): *Novak's Gynecology 20th edition*. Williams-Wilkinson. Baltimore, **1998**.
10. Research on the menopause: Report of a WHO Scientific Group, *World Health Organisation Technical Series 670*, WHO, Geneva, **1981**.
11. **Gray R. H.** The menopause-Epidemiological and demographic consideration. In. BEARD. R.J. Ed. *The Menopause Lancaster*, M. T. P. Press **1976**.
12. **Speroff L.** The menopause: asignal for the future. In Lobo RA (ed): Treatment of the postmenopausal woman basic and clinical aspects. *2nd edition*. *Lippincott Williams and Wilkison*, Philadelphia, **1999**.
13. **Çiçek M, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A.** *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara, Güneş Kitabevi; **2004**; p: 1163-1180.
14. **Speroff L.** Menopause and Postmenopausal Hormone Therapy. In: Glass RH, Kasa NG, Speroff L (Eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th ed. Baltimore, Williams and Wilkins; **1996**; p: 583-649.

15. **Ertüngealp E, Seyisoğlu H.** Klimakterium ve Hormon Replasman Tedavisi. Reprodktif Endokrinoloji ve infertilite *Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Kitabı*. İstanbul, **1995**; p: 115-121.
16. **Yıldırım A.** Jinekolojik Endokrinoloji. İn: Özer A (Ed). *Kadın Hastalıklar ve Doğum*. Eskişehir, Anadolu Üniversitesi Yayınları; **1993**; p:261-264.
17. **Yıldırım A.** *Menopozda Oluşan Fizyolojik Değişiklikler*. İn: Hassa H (Ed). Klinik Menopoz. İstanbul, Organon Yayınları; **1996**; p: 1-12.
18. **Chakravar HS, Collins WP, Forecast JD, et al.** Relation Between plasma hormone profiles symptoms and response to östrojen treatment in women approaching the menopause. *Br. Med. J.* **1989**; 1: 983-985.
19. **Sherman RM, West JH, Korenman SG.** The menopausal transition, analysis of LH, FSH, Estrodial and Progesterone concentration during menstrual cycles of older woman. *J Clin. Endocrinal. Metab* **1990**; 42: 629-636.
20. **Atasü T, Şahmay S.** *Klimakterium ve Menopoz*. İn: Atasü T, Şahmay S (Eds). Jinekoloji (Kadın Hastalıkları). Ankara, Üniversal Dil Hizmetleri ve Yayıncılık AŞ; **1996**; p:635-648.
21. **Langscope C, Franz C, Morella C, et al.** Steroid and gonodotropin levels in women during the postmenopausal years. *Maturitas* **1986**; 8: 189-196.
22. **Langscope C, Joffe W, Grifuing G.** Production rates of androgenes and estrogens in postmenopausal women. *Maturitas* 1981; 3: 215-225.
23. **Judd LH, Judd GE, Lucas WE, Yen SSC.** Endocrine function at the postmenopausal ovary: Concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral ven blood. *J Clin Endocrinol Metab* **1974**; 39: 1020-1024
24. **Monroe SE, Jaffe RB, Midgley AR Jr.** Regulation at human ganadotropins XIII: Changes in serum ganadotropins in menstrating woman in response to oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* **1972**; 34:420.
25. **Bates GW.** Menopause. İn: Riulin ME, Marrison JC, Bates GW (Eds) *Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology*. Boston, Little Brown and Co. **1990**; p: 390-393.
26. **Hammond CB.** Climacteric. İn: Scott JR, Disoio PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Eds). *Danforhs Obstetrics and Gynecology*. 7th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co.; **1994**; p:771-789.
27. **Copeland Lany.** *Textbook of Gynecology*, Saunders Company **1993**; 33: 619-640.
28. **William CA.** Menopause and hormone replacement, an overview. *Obstetrics and Gynecology* (Supplement) **1996**; 87:1-53.
29. **Sciarra John J.** *Clinical Gynecology*. Philadelphia, JB Lippincott Company; **1990**; p:24-26.
30. **Honjott, Taraka K, Koshiwag T, et. al:** Senile Glementia-Alzheimer's type and estrogen. *Horm Metab Res* **1995**; 27: 204-207.

31. **Henderson VW**. Sex Steroids and Alzheimer's Disease Therapeutic Considerations. In: Rosenbaum H, Birkhauser MH (Eds). *IV. European Congress on Menopause*, Vienna, Abstract Book; **1997**; p:9.
32. **Yanmaz AP Med. Dr, Göker N, Med. Dr.** Cerrahi menopoz hastalarında transdermal ve intranasal östrojen tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması *tez çalışması* İstanbul, **2005**.
33. **Walsh BW, Sciff I, Rasner R, et al.** Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* **1991**; 325:1196-1204.
34. **Ingegno MD, Money JR, Thelmo W, et al.** Progesteron receptors in the human heart anal great vessels. *Lab Invest* **1988**; 59: 353-357.
35. **Sencer E, Alagöl F.** Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları. İn: Büyükoztürk K (Ed). *İç Hastalıkları*. İstanbul, Bayda Basın Yayın; **1992**; p:166-179.
36. **Gotto AM, Hoffman AS.** Lipid metabolism and menopause. In: *Lorrain J (Ed). Comprehensive Management of Menopause*; **1994**; p: 215-226.
37. **Wahl P, Wolden C, Knopp R.** Effect of estrogen/progestin patency on lipid/lipoprotein cholesterol *N Engl J Med* **1983**; 308:862-867.
38. **Psaty RM, Heckbet SR, Atkins D.** The risk of myocardial infarction associated with the kombine use of estrogens and progestins in postmenopausal woman. *Arch Intern Med* **1994**; 154:1333-1339.
39. **Batmaz F.** Osteoporoz, osteoporozla bağlı ağrı ve tedavisi. İn: Hassa H (Ed). *Klinikte Menopoz "Değerlendirme ve Yönetim"*. İstanbul, Organon Yayınları; **1996**; p: 39-52.
40. **Globus R, Plovet J, Gospodarowics D.** Cultured bovine bone cells synthesize basic fibroblast growth factor and store it in their extracellular matrix. *Endocrinology* **1998**; 124: 1539- 1542.
41. **Daniel HW.** Osteoporosis of the slender smoker. *Arch Intern Med* **1976**; 136:298-302.
42. **Lindsay R.** The menopause and osteoporosis. *Obstel Gynecol* **1996**; 87: 165.
43. **Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al.** Bone density at various sites for prediction at hip fractures *caneel* 1993; 341: 72-78.
44. **Aydemir Ö, Yağcı E, Gülseren L ve ark.** Menopoz döneminde anksiyete ve depresyon. *Türk Psikiyatri Dergisi* **1999**; 4: 268-274.
45. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türkiye Jinekoloji Obstetrik Derneği: '*Hormon Replasman Tedavisi*' *Konsensus Sonuçları* **2002**; 23-24 Kasım:1-4.
46. The Writing Group for the **PEPI Trial**: Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal woman. *JAMA* **1996**; 275: 370-375.
47. Writing Group for the **Women's Health Initiative** Investigators. Risk and benefits of estrogen plus

progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **2002**; 288: 321-333.

48. **Reimnitz C, Brand E, Nieberg RK, Hacker NF.** Malignancy arising in endometriosiz associated with unopposed estrogen replacement, *Ostet. Gynecol* **1988**; 71:444.

49. The Writing Group for the **PEPI Trial.** Effects of estrogen orestrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausalwomen: the Postmcnopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial, *JAMA* **1995**; 273:199.

50. The Writing Group for the **PEPI Trial.** Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial, *JAMA* **1996**; 275:370.

51. **Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W.** for the CHART Study Group, The comparative effect on bone density, endometriuin. And lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study), *JAMA* **1996**; 276:1397.

52. **Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W.** for the CHART Study Group, The comparative effect on bone density, endometriuin. And lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study), *JAMA* **1996**; 276:1397.

53. **Pickar JH, Yeh IT, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L.** Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results, *Fertil Steril* **2003**; 80: 1234.

54. **Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP.** The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women: a randomized, controlled trial, *Ann Intern Med* **1999**; 130:897.

55. **Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH.** Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women, *JAMA* **2002**; 287:2668.

56. **Prestwood KM, Thompson DL, Kenny AM, Seibel MJ, Pilbeam CC, Raisz LG.** Low dose estrogen and calcium have an additive effect on bone resorption in older women, *J Clin Endocrinol Metab* **1999**; 84: 179.

57. **Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M.** Ultralow-dose micronized 17beta-cstradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial, *JAMA* **2003**; 290:1042.

58. **Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH.** Relief ofvasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate, *Fertil Steril* **2001**; 75:1065.

59. **Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH.** Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding, *Fertil Steril* **2001**; 75: 1080.
60. **Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH.** Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* **2001**; 76: 13.
61. **Notelovitz M, Lenihan JP, Jr., McDermott MP, Kerber IJ, Nanavati N, Arce JC.** Initial 176-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* **2000**; 95: 726.
62. **Speroff L, Symons J, Kempfert N, Rowan J.** for the femhrt Study Investigators, The effect of varying low-dose combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol (femhrt) on the frequency and intensity of vasomotor symptoms. *Menopause* **2000**; 7: 383.
62. **Kloosterboer HJ.** Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action *J Steroid Biochem* **2001**; 76: 231.
63. **de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WGEJ, Verheul HAM, Kloosterboer HJ.** Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone, *Steroids* **2003**; 68(1):21-30.
64. **Timmer CJ, Houwing NS.** Dose proportionality of three different doses of tibolone, *Pharmacotherapy* **2002**; 22: 6.
65. **Markiewicz L, Gurpide E.** In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD- 14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* **1990**; 35: 535.
66. **Trevoux R, Dieulangard P, Blum A.** Efficacy and safety of Org OD 14 in the treatment of climacteric complaints, *Maturitas* **1983**; 5: 89.
67. **Kökçü A, Centinkaya MB, Yanik F, Alper T.** Malatydlıoglu E, The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxy-progesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women, *Maturitas*, **2000**;36: 75.
68. **Landgren MB, Coelingh Benink HJT.** Helmond FA, Engelen S, Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* **2002**; 109:1109.
69. **Mendoza N, Suarez AM, Alamo F, Bartual E, Vergara F, Herruzo A.** Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 176-estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause, *Maturitas* **2000**; 37: 37.
70. **Egarter C, Topcuoglu AM, Vogl S, Sator M.** Hormone replacement therapy with tibolone: effects on sexual functioning in postmenopausal women, *Acta Obstet Gynecol Scand* **2002**; 81: 649.
71. **Ginsburg J, Prelevic GM.** Cause of vaginal bleeding in postmenopausal women taking tibolone. *Maturitas* **1996**; 24: 1.

72. **Rymer J, Fogelman I, Champman MG.** The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment, *Br J Obstet Gynaecol* **1994**; 101: 53.
73. **Gallagher JC, Bay link DJ, Freeman R, McClung M.** Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 4717.
74. **Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC.** The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the **MORE** randomized trial, *JAMA* **1999**; 281:2189.
75. **Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, Grady D, Barrett-Connor E, Cox DA, Nickelsen T.** for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators, Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene, *New Engl J Med* **2001**; 344:1207.
76. **Coward L, Barnes NC, Setchell KDR, Barnes S.** The isoflavones genistein and daidzein soybean foods from American and Asian diets. *J Agric Food Chem* **1993**; 41: 1961.
77. **Cassidy A, Bingham S, Setchell KDR.** Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women, *Am J Clin Nutr* **1994**; 60: 333.
78. **Scambia G, Mango D, Signorelle PG, Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S.** Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*, **2000**; 7: 105.
79. **Caniggia A, Nuti R, Lore F, Martini G, Turchetti V, Righi G.** Long-term treatment with calcitriol in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* **1990**; 9: 43- 9
80. **Seyisoglu H, Erel CT.** Postmenopozal replasman tedavisinde diger yöntemler, Ertüngealp(ed). *Reproduktif Endokrinoloji ve infertilite* Meta basın yayım İstanbul **1995**; 11: 49- 56.
81. **Hassa H, ve ark.** Hormon replasman tedavisi In, Ertüngealp E, Seyisoğlu H. (ed) Menapoz ve osteoporoz. *İstanbul, menopoz ve osteoporoz derneği*; **2000**; 142- 300.
82. **Smith DC, Prentice P, Thomson DC, et al.** Association of exogenous estrogens and endometrial carsinoma .*N Engl Med* **1975**; 293:1164.
83. **Ziel HK, Finkle WD.** increased risk of endometrial carsinoma among users of conjugadet esrogens *N engl J Med* **1975**; 293:1167.
84. **Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowski K, et al.** Hormone replacement therapy and Endometrial cancer risk, A Meta-analysis *Obstet Gynecol* **1995**; 85(2): 304-13.
85. **Finkle WD, Greerland S, Mieettien OS.** Endometrial cancer risk after discontinuing use of unopposed conjugated estrogens, cancer causes control **1995**; 6: 99-102.

86. **F.Şendağ MD, MC. Terek MD, S. Özşener MD.** Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertility and sterility* **2001**; 76: 445 -450.
87. **Seidman H, Mushinski M, Gelb S, et al.** Probabilities of eventually developing or dying of cancer – United states CA **1985**; 35: 37.
88. **Grodstein F, colditz GA, Stompfer MJ.** Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *obstet gynecol* **1994**; 83:5-11.
89. **Jonathan S. Berek, MD.** MMSK Novak Jinekoloji Nobel Tıp Kitabevleri **2004**; 1109- 1139.
90. **Pfeffer RI, Kurosaki TT, Charlton SK.** Estrogen use and blood pressure in later life .*Am J. Epidemiol* **1979**;110:469-478.
91. **Lindherm S.R, Duffy DM, Kojima T et al.** The route of administration Influence The Effect at estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril* **1994**; 62:1176-1180.
92. **John A Rock, Howard W Jones.** Telinde's Operative Gynecology /Lippincott Williams & Wilkins– **2003**.
93. **Seidman H,Mushinski M, Gelb S.et al.** Probabilities of eventually developing or dying of cancer–united states.**1985**; 35-37.
94. **Çetin R, Demirci S.** Memenin malign hastalıkları. *makale.* **1995**; 3:1- 8.
95. **Topuz Erkan ve ark.** Meme Kanseri. Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi. *İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları* **1997**; 2:12-17.
96. **Cardenosa G, Eklund GW.** Benign Papillary Neoplasms of the Breast: Mammographic Findings. *Radiology* **1991**; 181:751- 55.
97. **Tuncel Ercan.** Klinik Radyoloji, Güneş&Nobel Tıp Kitabevleri, **1998**; 29- 47.
98. **Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT et al.** Oral Contraceptives Use and Early Menarche as Risk Factors for Breast Cancer in young women. *British Journal Of Cancer* **1981**; 43:72-76.
99. **MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J.et al.** Age at Menarche, Probability Of Ovulation and Breast cancer. *Int Journal of Cancer* **1982**; 29:13-20.
100. **Trichopoulos D, McMahon B, Cole P.et al.** The Menopause and Breast Cancer Risk. *JNCI* **1972**; 48:605-09.
101. **Jennifer A. Harvey.** Use and cost Of Before Imaging for Postmenopausal Women Undergoing Hormone Replacement Therapy *American Journal Of Radiology.* **1999**; 172:1615- 1619.
102. **Schairer C.et al.** .Menapausal Estrojen and Estrojen –Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk. *JAMA* **2000**; 283:485-91.

103. **Handel E, Reynolds et al.** Fixed Facility Workplace Screening Mammography. *American Journal Of Radiology* **1997**; 168:507- 10.
104. **Hildret NG, Shore RE, Dvoretzky PM.** The Risk Of Breast Cancer After Treatment Of Hodkin's Disease. *JNCI* **1993**; 85: 25- 29.
105. Genetic Screening for Breast Cancer. *New England Medical Journal* **1997**;336:1401-8.
106. Genetic Screening for Breast Cancer. *New England Medical Journal* **1997**; 336:1409-15.
107. **Nancy A. Lee et al.** Fatty and Fibroglandular Tissue Volumes in Breasts of Women 20-83 Years Old:Comparison of X-Ray Mammography and Computer-Assisted MR Imaging .*American Journal of Radiology* **1997**; 168:501-6.
108. Gilda Cardenosa. Breast imaging companion. *Lippincott-Raven*, **1997**; 2:154-58.
109. **Üstün E. E.** *Meme Radyolojisi*, Ege Üniveristesi basımevi, İzmir, **1992**.
110. **U. Berk, E. Işıkman, H. Sümer.** *Klinik Radyodiagnostik*. İstanbul **1987**; 30-40.
111. **John H. Juhl, Andrew B. Crum et al.** *Essential of Radiologic İmaging*. 6th. Ed. Philadelphia: JB Lipincot company, **1993**; 4.
112. **Robert L. Engan, MD.** *Bresat İmaging Diagnosis and Morphology of Bresat Diseases*. Newyork: w. B. Saunder Company, **1998**; 33-38, 230.
113. **Kopans DB.** *Bresat İmaging*. Philadelphia: *JB Lipincott*. **1989**; 220-223.
114. **Stewart C.** *Buschong Radiologic Science for Technologists*. St Louise Toronto, The C. V. Mosby Company. **1984**; 317- 320.
115. **Malcom C. Pike.** The role of mamographic density in evaluating changes in breast canser risk. *Gynecol. Endocrinol* july **2005**; 21 supp 1:1-5.
116. **Santen R.** Menopausal hormone therapies: their effect on mammographic density anda breast cancer risk. *Gynecol. Endocrinol.* **2005**; july;21 suppl 1 :12-6.
117. **Yazıcıoğlu yahşi.** *SSPS uygulamalı bilimsel araştırma yöntemleri Detay Yayıncılık* **2004**. Ankara
118. **Greiser CM, Gresiser EM.** Menapousel hormonal therapy and risk of breast cancer: a metaanallysis of epideiological studies and randomized controlled trials. *Human reproduction Update* **2005**; 11: 461-573
119. **Anderson GL, Judd HL, et al.** Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* **2003**; 290: 1739-48.
120. **Steinberg K, Thaecker S, Smith S. et al.** A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* **1991**; 265:1985.

121. **Palmer JR, Rosenberg L, Clarke E, et al.** Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: Results from the Toronto Breast Cancer Study. *Am J Epidemiol* **1991**; 134:1386.
122. **Yang CP, Daling JR, Band PR, Callagher RP, White E, Weiss NS.** Contraceptive hormone use and risk of breast cancer. *Cancer Causes and Control* **1992**; 3:475.
123. **Dupont W, Page D.** Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* **1991**; 151:67.
124. **Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ.** Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* **1993**; 168:1473.
125. **Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, Bogdan C, Willett WC.** Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* **1995**; 142:788.
126. **Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al.** The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in post menopausal women. *N Eng J Med* **1995**; 332: 1589.
127. **Kaufman DW, Palmer JR, de Mouzon J et al:** Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer: Results from the Case-Control Surveillance Study. *Am J Epidemiol* **1991**; 134:1375.
128. **Arenas MS, Rodriguez MD, Canteras RR, Cavanillas AB, Vargas RG.** Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* **1992**; 79:286.
129. **Wingo PA, Layde PM, Lee NC, Rubin G, Ory HW.** The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy, *JAMA* **1987**; 257:209.
130. **Bergkvist L, Adami H-O, Persson I, Bergstrom R, Krusemo UB.** Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy, *Am J Epidemiol* **1989**; 130:221.
131. **Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA, Speizer FE.** Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study, *Cancer Causes Control* **1992**; 3: 433.
132. **Gapstur SM, Potter JD, Sellers TA, Folsom AR.** Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women, *Am J Epidemiol* **1992**; 136:1221.
133. **Dupont WD, Page DL, Parl FF, Plummer Jr WD, Schuyler PA, Kasami M, Jensen RA.** Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. *Cancer* **1999**; 85:1277.
134. **Byrne C, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ.** Biopsy confirmed benign breast disease, postmenopausal use of exogenous female hormones, and breast carcinoma risk. *Cancer* **2000**; 89:2046.
135. **The Women's Health Initiative Study Group,** Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Controlled Clin Trials* **1998**; 19:61.

136. **Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.** 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.
137. **The Women's Health Initiative Steering Committee,** Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* **2004.** 291:1707.
138. **Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR.** The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: overview and baseline characteristics of participants, *Ann Epidemiol* **2003**;13:878.
139. **Million Women Study Collaborators.** Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* **2003**; 362:41.
140. **Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA, Hoover R, Haile R.** ammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status, *J Natl Cancer Inst* **1995**; 87:1622.
141. **Byng JW, Yaffe MJ, Jong RA, Shumak RS, Lockwood GA, Tritchler DL, Boyd NE.** Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mamniograms, *Radiographics* **1998**; 18:1587.
142. **Ursin G, Ma H,Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, Astrahan M, Siozon CC, Pike MC.** Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2003**; 12:332.
143. **Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Vourtsi AD, Panoulis KPC, Kelekis DA, Creatsas G.** Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: aprospective study, *Menopause* **2002**; 9:110.
144. **Marugg RC, van der Mooren MJ, Hendriks JHCL, Holland R, Ruijs SHJ.** Mammographic changes in postmenopausal women on hormonal replacement therapy. *Eur Radial* **1997**; 7:749.
145. **Persson I, Thurfjell E, Holmberg L.** Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic parenchymal density, *J Clin Oncol* **1997**; 15:3201.
146. **Sala E, Warren R, McCann J, Duffy S, Luben R, Day N.** High-risk mammographic parenchymal patterns, hormone replacement therapy and other risk factors: a case-control study, *Int J Epidemiol* **2000**; 29: 629.
147. **Rutter CM, Mandelson MT, Lava MB, Seger DJ, Taplin S.** Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy, *JAMA* **2001**; 285:171.
148. **El-Bastawissi AY, White E, Mandelson MT, Taplin SH.** Reproductive and hormonal factors associated with mammographic breast density by age (United States), *Cancer Causes Control* **2000**; 11:955.

149. **Sterns EE, Zee B.** Mammographic density changes in perimenopausal and postmenopausal women: is effect of hormone replacement therapy predictable? *Breast Cancer Res Treat* **2000**; 59:125.
150. **Berkowitz JE, Gatewood OMB, Goldblum LE, Gayler BW.** Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. *Radial* **1990**; 174:199.
151. **Harvey JA, Pinkerton JV, Herman CR.** Short-term cessation of hormone replacement therapy and improvement of mammographic specificity, *J Natl Cancer hist* **1997**; 89: 1623.
152. **Boyd NF, Martin LJ, Stone J, Greenberg C, Minkin S, Yaffe MJ.** Mammographic densities as a marker of human breast cancer risk and their use in chemoprevention. *Curr Oncol Rep* **2001**; 34:314-321.
153. **Byrne C, Schairer C, Brinton LA, Wolfe J, Parekh N, Salone M, Carter C, Hoover R.** Effects of mammographic density and benign breast disease on breast cancer risk. *Cancer Causes Control* **2001**; 12(2):103- 110.
154. **Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al.** Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic paranchymal density. *Ann Intern Med* **1999**; 130:262- 269.
155. **Lundstrom E, Wilczek B, Von Palffy Z, Soderqvist G, Von Schoultz B.** Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric* **2001**; 4(1):42- 48.
156. **Rutter CM, Mandelson MT.** Changes in breast density associated with initiation discontinuation and continuing use of hormone replacement therapy *JAMA* **2001**; 285:1839-1840.
157. **Marchesoni D, et al.** Postmenopausal hormone Therapy and mammographic breast density *Maturitas* **2005**; 3: 59- 64.
158. **Junkermann H, Von Holst.** influence of different HRT regimens on mammographic density *Maturitas* **2005**; 14: 105- 10.
159. **F.Şendağ. MD, MC. Terek MD, S. Özşener MD.** Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertility and sterility* **2001**; 76: 445- 450.
160. **Ahmet Tuncay Turgut, Fahrettin Hasırcıoğlu** *MN-Klinik bilimler&doctor* **2001**; 7:540-549.
161. **Selma Tükel, Ayşe Tuba Karagüle** *MN-Gynecology obstetrics&Reproductive medicine* **2002**; 8:42-47.
162. **Topal NB, Ayhan S.** Effect of hormone replacement therapy regimens on mammographic breast density: the role of progestins *J. Obstet. Gynaecol Res.* **2006**; Jun,32(3) 305.
- 163 **Christodoulakos GE.** The effect of lowe dose hormone therapy on mammographic bresat density. *Maturitas* **2006**. apr.20;54(1).
164. **Harvey J.** Hormone replacement therapy and breast density changes *Climacteric* **2005**; Jun ;8(2) 185-92.

165. **Lundstrom E, et al.** Effects of Tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density *Am J Obstet Gynecol* **2002**; 186:717-22.
167. **Pantidou A, Kaplanis K, Chrissogonidis I, Destouni C.** Mammographic changes during postmenopausal hormonal replacement therapy with Tibolone. *Eur J Gynaecol Oncol.* **2004**; 25:493-4.
168. **Tayfun Kutlu et al.** Mammographic breast density changes after 1 year of Tibolone use *Maturitas* **2004**; 48:113-136.
169. **Colacurci N, Fornara F, De Franciscis P.** Effects of different Types of hormone replacement therapy on mammagtaphic density *Maturitas* **2001**; 40:159-64.
170. **Erel CT, ElterK, Akman cersavasti G, et al.** Mammographic changes in women receiving Tibolone therapy. *Fertil Steril* **1998**; 69:870-875.
171. **Nur Hilal Bülbul, Özden S, Dayicioğlu V.** Effects of hormone replacement therapy on mammographic findings *Arch Gynecol Obstet* **2003**; 268:5-8.
172. **Bisanti T. et al.** Effects of hormonal replacement therapy on breast density in postmenopausal women *Minerva Ginecol* **2004**; 56:125-30.
173. **Christodoulakos GE, Lambrinoudoks IV.** Mammographic changes associated with raloxifene and Tibolone therapy in postmenopausal women:a prospective study *Menopause* **2002**; 2:110-6.
174. **Özdemir A, Konus A, Nas T, Erbaş G, Coşar S, Isık S.** Mammographic and Ultrasonographic study of changes in the breast related to HRT. *Int. J Gynaecol Obstet.* **1999**; 67:23-32.
175. **Stomper PC, Voorhis BJ, Raunikor VA, Meyer JE.** Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: a longitudiunal study. *Radiology* **1990**; 174: 487-90.
176. **Hikmet Hassa.** *Klinikte Menapoz; Değerlendirme ve yönetim İstanbul* **1996**; 45-60.
177. **Freaderick F, Margolin et al.** Mammographic Changes After Hormone Replacement Therapy İn Patients Who Have Undergone *Breast Irradiation American Journal Of Radiology* **1999**; 172:1615.
178. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00863.html>.