

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POSTMENOPUZAL DÖNEMDEKİ KADINLARDA PERORAL  
DEĞİŞİK DOZDA KONJUGE ESTROJEN REPLASMAN  
TEDAVİSİNİN KEMİK DENSİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç Dr. NECİP KEPKEP

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı başkanı

Dr. İBRAHİM ÇAVUŞOĞLU

Uzmanlık Tezi

GAZİANTEP-1996

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLOLARIN LİSTESİ .....	iii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
A. KLİMAKTERYUM VE MENOPOZ .....	4
B. KEMİK METABOLİZMASI .....	6
C. KEMİK METABOLİZMASINI YANSITAN KİMYASAL İNDİKATÖRLER .....	9
D. OSTEOPOROZ .....	11
E. OSTEOPOROZ TEŞHİS YÖNTEMLERİ .....	13
F. OSTEOPOROZ ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ .....	15
GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
BULGULAR .....	26
TARTIŞMA .....	30
SONUÇ .....	36
ÖZET .....	37
KAYNAKLAR .....	38

## TABLOLARIN LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Hastaların kilo, boy, hormon ve biyokimya değerleri .....	26
Tablo 2. L <sub>3</sub> Vertebrada ölçülen kemik dansiteleri sonuçları .....	29

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Estrojen ve kemik mineral metabolizması .....	8
Şekil 2. Kemik dansitometri değışimlerinin grafiksel gösterimi .....	28

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince yetişmemde ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen çok değerli hocam Doç. Dr. Necip Kepkep'e ve yardımlarını esirgemeyen mesai arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

## BÖLÜM I

### GİRİŞ VE AMAÇ

Klimakteriyum gonadotropine duyarlı foliküler birimlerin gittikçe azalmasına bağlı olarak, estrojen salgısının düşmesi ile bir çok belirtilerin ortaya çıktığı ve menopozdan yıllar önce başlayıp, yıllar sonra biten uzun bir dönemdir (1,2). Menopoz ise 45-55 yaşları arasında en az altı ay süreyle menslerin durmasıyla tanımlanan son adettir.

Klimakterik süreçte yaşanan problemlerden birisi de postmenopozal osteoporozdur. Estrojen replasman tedavisi yapılmayan hastaların % 70-80'inde düşük kemik kitlesiyle kendini gösteren primer osteoporoz gözlenir (3).

Amerika Birleşik Devletleri'nde postmenopozal kadın sayısı 50 milyona yaklaşmıştır (4). 1985 Türkiye nüfusu sayımlarına göre 50 yaş üzerinde 2.398.787 kadın yaşamaktadır. Bu nüfusun % 80'inde osteoporoz mevcut olduğu kabul edilirse, 1.918.629 kişi osteoporoz ve komplikasyonlarıyla karşı karşıyadır.

Yaşam süresinin giderek uzadığı günümüzde postmenopozal osteoporoz daha önemli bir problem olarak karşımıza çıkacaktır (4).

Ortalama menopoz yaşı 51,4'tür. Bu dönemde FSH seviyesi 10-15 kat artarken LH seviyesi daha yavaş yükselerek menopozdan iki sene sonra üç katına ulaşır. 100 MIU/ml'in üstündeki FSH değeri, hemen daima foliküller tükenmeyi gösterir. Menopoz öncesi esas estrojen komponenti olan estradiol yerini menopozdan sonra estrona bırakır. Estron miktarı, estradiolün dört katına çıkar (1,2,5,6).

İster cerrahi olarak overlerin çıkarılması, isterse tabii olarak over fonksiyonlarının tükenmesi estrojen eksikliği ile daha geç ortaya çıkan osteoporozun yanısıra, vazomotor dengesizlik, genitoüriner atrofi, insomnia, depresyon, kardiyovasküler hastalık gibi problemlerinde görülmesine neden olur (1,7,8).

Osteoporoz kemik miktarının belirgin kaybıdır ve minimal travmalarda kırıklara neden olur (9-12). Primer osteoporozla estrojenin ilişkisini ilk olarak 1941 yılında Albright gözlemiştir (15). Ooforektomiden sonra, ilk altı yıl içinde, kemik kaybı her yıl başına ortalama % 3,9 olup ve ardından bu oran her yıl başına % 1 olarak devam eder. Doğal menopoz sonrası ise toplam kemik kaybı her yıl başına % 1-2'dir. 80 yaşına gelindiğinde, tedavi görmemiş kadınlarda, iskelet kitlesinin % 30-50'si kaybolmuştur (13,15).

Estrojen replasman tedavisi postmenopozal osteoporozu geciktirdiği gibi, koroner kalp hastalık riskini de azaltır (16). En az 10 yıl estrojen replasman tedavisi alan 65-74 yaşları arasında bulunan kadınlarda, mortalite

hızına göre 100 000'de 200 ölümün önlendiği tespit edilmiştir. Histerektomi yapılan ve progestin kullanmayan hastalarda bu oran 100 000'de 300 olarak bulunmuştur (16,17). Uzun süreli estrojen tedavisinin osteoporotik kırık riskini yaklaşık % 50, koroner kalp hastalığına bağlı ölüm riskini % 40 azalttığı bildirilmektedir (18,19).

Menopoz sonrası kadınlarda vertebra ve colles kırık insidansı artar. Postmenopozda 50 yaşındaki bir kadın % 16 femur, % 32 vertebra, % 15 colles kırığı riski ile karşı karşıyadır (14). Özellikle femur kırıkları % 15-20 gibi yüksek mortalite oranına sahiptir. Bu postmenopozal bir kadında endometriyum kanserinin dört katı, meme kanseriyle ise aynı oranda ölüm riski taşımaktadır. Bu yüzden osteoporozun önlenmesi ve tedavisi önemlidir. Bu araştırmada değişik dozda peroral konjüge estrojen replasman tedavisinin osteoporozu geciktirmedeki etkenlikleri araştırılmıştır.



## BÖLÜM II

### GENEL BİLGİLER

#### A. KLİMAKTERİYUM VE MENOPOZ

Endojen estrojenin klimakteriyum periyodu içerisinde azalmasına bağlı en az 6-12 ay süre ile mesturasyonun olmaması haline menopoza adı verilmektedir (2,20).

Ortalama 51.4 olan menopoza yaşı, ırk, sosyoekonomik durum, gebelik sayısı, oral kontraseptif kullanımı, eğitim, fiziksel özellikleri, alkol tüketimi, menarş yaşı gibi faktörlerden etkilenebilir. Özellikle sigara içiminin kesin biçimde folikül tükenmesini hızlandırdığı saptanmıştır (1,5,20).

Perimenopozda, 40 MIU/ml veya üzerindeki FSH değerlerine sıklıkla rastlanır. Özellikle postmenopozal dönemde over kaynaklı estradiolün (-) feedback etkisi ortadan kalktığı için FSH miktarı 100 MIU/ml üstüne çıkar.

Tedavi altında olmayan postmenopozal kadınlarda kandaki hormon konsantrasyonları (12):

Hormon	Konsantrasyon
Estradiol .....	< 10-40 pgr/ml (pikogram/ml)
Estrone .....	< 10-50 pgr/ml
FSH .....	40-240 MIU/ml
LH .....	40-220 MIU/ml
Androstenedione .....	600-1200 pgr/ml
Testesterone .....	150-350 pgr/ml
Prolaktin .....	5-20 ngr/ml

Doğal menopozda FSH ve LH değerlerindeki maksimal artış menopozdan iki-üç yıl sonra saptanırken, cerrahi menopoz da FSH ve LH değerlerinde ani değişimler olur. Ooforektomiden yirmi gün sonra, FSH düzeyi 70 MIU/ml'den, LH düzeyi ise 50 MIU/ml'den yüksektir (20).

Postmenopozda baskın estrojen estrondur. Estronun çoğu androstenedionun ekstraplandüler aromataz tarafından periferik dönüşümü ile oluşur ve biyolojik potansı estradiolün üçte biridir (1).

Klimakterik dönemde estrojen eksikliğine bağlı vazomotor semptomlar, ateş basması (% 75-85), bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı (% 71), çarpıntı hissi (% 44) ve gece terlemesi görülebilir (20,22).

Genitoüriner atrofiye bağlı atrofik vajinit, pelvik relaksasyon, sistit, stres inkontinans sıklıkla gelişir (22). Menopoz sonrası gelişen anatomik değişimler ise gevşek ve yumuşak meme, deride incelme, kemik dansite

kaybı, yüz kıllarında artma, saçlarda incelme, yağ ve kas oranlarında azalmadır (21).

Estrojenlerin kolesterol ve lipoproteinler üzerine olumlu etkisi ortadan kalktığından total kolesterol de artış, HDL/LDL oranında azalma meydana gelir. Bu durum özellikle ateroskleroza zemin hazırladığından menopoz sonrası kalp hastalığı riski yedi kat artar (23).

## **B. KEMİK METABOLİZMASI**

Kemik sürekli biçimde yapılır ve rezorbe olur. Rezorpsiyon ve yapım, zaman, derece ve nitelik açılarından dengededir. İki hücre, osteoblast ve osteoklast, kemiği yeniden şekillendirmeden sorumludur. Kemik iliği kökenli osteoklastlar, kemiğe bağlanır, organik ve mineral yapıyı eriterek, bir lakün yaratır. Bunun ardından, osteoklastların yerini makrofajlara benzeyen hücreler alır. Bu hücreler, geriye kalmış organik yapıyı hazmeder ve osteoblastları oraya toplayacak bir sinyal oluşturur. Kemik iliğinden gelen osteoblastlar osteoid adını alan bir amorf organik yapıyı geliştirirler. Kalsiyum ve fosfatın çökelerek hidroksi apatitleri oluşturmasıyla, osteoid sertleşir. Kemiğin yeniden şekillenme siklusu yaklaşık 100 gündür (14).

Kemiğin yeniden şekillenmesi sürecini etkileyen sistemik hormonlar PTH (Paratiroid hormon), D vitamini, kalsitonin, estrojenler, androjenler, glikokortikoidler, büyüme hormonu ve tiroksindir.

Ayrıca interlökin-1, prostoglandinler, tümör nekrozis faktör (TNF), interferon, insulin like growth faktör (IGFS) gibi lokal faktörlerde bu süreçte rol oynarlar.

Paratiroid hormon, kalsiyum dengesinin kritik düzenleyicisidir. Hipokalsemiye cevap olarak, PTH şu etkileri gösterir:

a) 25 hidrosikolekalsiferol'ün biyolojik aktif şekli olan 1,25 dehidrosikolekalsiferol'e dönüştürür.

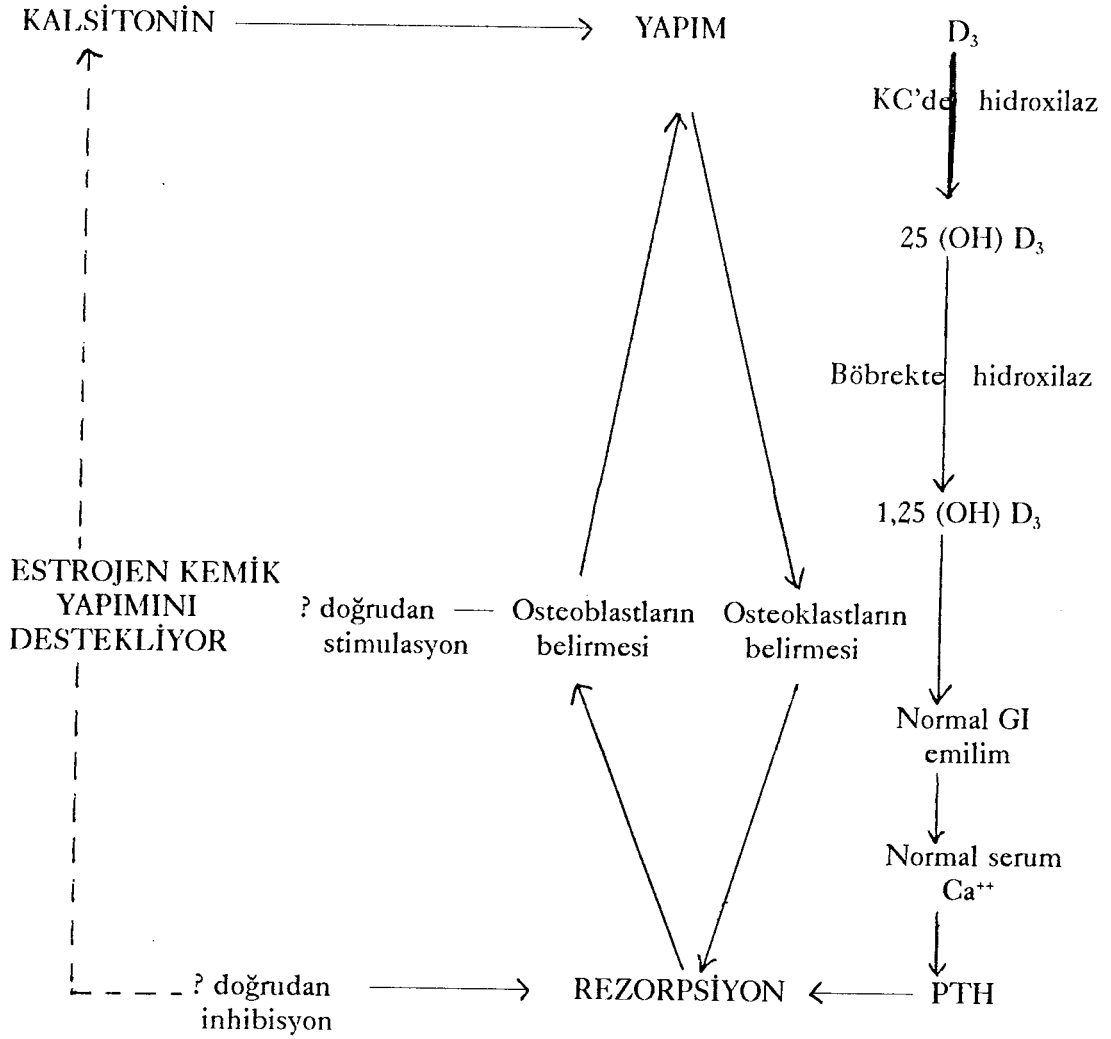
b) Kemiği doğrudan etkileyerek bir kaç dakika içinde kalsiyum açığa çıkmasını sağlar.

c) Glomerul filtrasyonundan sonra kalsiyumun tubuler rezorpsiyonunu artırarak, renal kalsiyum klirens hızını azaltır.

D vitamini, ilk önce karaciğerde hidrosillenerek 25 hidrosikolekalsiferol'ü yapar, sonra paratiroid hormonu etkisi ile böbrekte ikinci kez hidrosillenir ve 1,25 dehidrosikolekalsiferole dönüşür. 1,25 dehidrosikolekalsiferol hem kalsiyum, hem de fosforun barsak lümeninden dolaşıma emilmesini uyarır.

Kalsitonin ise osteoklastik aktiviteyi inhibe eder ve serum kalsiyumunu düşürür. Estrojenin kontrendike olduğu durumlarda veya hasta tolere edemezse alternatif tedavide ilaç olarak kalsitonin kullanılır (14,17).

Estrojen kalsitonin gibi, paratiroid hormonun rezorptif aktivitesine karşıt etkilidir. Bu etkiler Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Estrojen ve kemik mineral metabolizması, kemiğin şekillenmesinde estrojen ve diğer faktörlerin etkileşmesi (1). ( $D_3$ =D vitamini, PTH=paratiroid hormon, GI=gastrointestinal yol).

Kalsiyum ve fosfor kemiğin iki esas mineralidir. Vücuttaki 1-2 kg kalsiyumun % 98'i kemikte bulunur. Reprodüktif dönemdeki kadının alması gereken kalsiyum miktarı günde 800 mg iken menopoz sonrası günde 1000-1500 mg kalsiyum alması önerilmektedir (17,30,31).

## C. KEMİK METABOLİZMASINI YANSITAN KİMYASAL

### İNDİKATÖRLER

#### A) Kemik yapımını yansıtan indikatörler:

$A_1$  → Serum alkalen fosfataz: Yaygın kullanılan bir markerdir. Fakat spesifite ve sensitivitesi düşüktür. Karaciğeri etkileyen pek çok ilaç alkalen fosfataz düzeyini artırabilir. Bunun için karaciğer ve kemik alkalen fosfatazın ayırılması çalışmaları yapılmıştır. Monoklonal antikor tekniği ile böbrek ve karaciğer alkalen fosfatazı kemik alkalen fosfatazından ayırt edilebilmiştir (61).

$A_2$  → Serum osteocalcin (kemik GLA proteini): Kemik dokuya spesifik, osteoblastlardan salgılanan non kollagen bir proteindir. Sabah saat 4<sup>00</sup>'de pik yapar. Bu pik geceleri kemik metabolizmasının hızlandığını gösterir. Spesifik ve sensitif bir yöntemdir. Fakat henüz sadece klinik araştırmalarda kullanılmaktadır (62,63).

#### B) Kemik yıkımını yansıtan indikatörler:

$B_1$  → İdrar hidroksiprolini: Hidroksiprolinin % 90'ı kollagen dokulardan yıkımla açığa çıkar ve böbreklerden atılır, sonra tekrar rezorbe edilip karaciğerde oksidasyona uğrar. Karbondioksit ve üreye dönüşür. % 10'u ise peptidlere bağlanır ve böbrekten filtre edilir. Başka bir değişikliğe uğramadan atılır. Bu % 10'luk bölümü idrarda tesbit ediyoruz. Kollagen

doku kemikten başka pek çok yerde mevcut olduğundan, ayrıca idrar hidroksiprolini kollagen metabolizmasının sadece % 10'unu yansıttığından ve yine kullanılan yöntemde hidroksiprolinin sadece bir kısmını ölçebilmesinden dolayı spesifitesi ve sensitivitesi çok düşüktür (63).

B<sub>2</sub> → İdrar pyridinolin ve deoksipyridinolin (Pyr ve D-Pyr): Pyr kemikteki tip I kollogenden ve kırkırdaktaki tip II kollajenden açığa çıkar. D-Pyr ise kemiğin tip I kollogenine spesifiktir. İdrarda peptidlere bağlı olarak veya serbest olarak atılırlar. Atılmadan önce metabolize olmadıklarından ve kemiğe spesifik olduklarından dolayı hidroksiprolinden çok daha güvenilirdir. Böbrekten atılımı konusunda eldeki bilgiler yeterli düzeyde değildir. Daha çok bilgiye ihtiyaç vardır. Bu sebeple henüz akademik düzeyde çalışılmaktadır (57,63,64).

B<sub>3</sub> → Plazma asit fosfataz: Asit fosfataz kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta bulunan lizozomal bir enzimdir. Osteoklastlardan salgınır. Fakat ölçümün yeterli doğrulukta yapılmıyor olması nedeniyle yeterli derecede güvenilir değildir.

B<sub>4</sub> → Açlık idrar kalsiyum/kreatinin oranı: Postmenopozal kadında osteoporoz ile birlikte artar ve estrojen replasmanı ile düşüş görülür. Estrojenlerin kemik trabeküllerde kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırdığı, kemik yıkımından açığa çıkan fazla kalsiyumun paratiroid hormon ve D vitamini yapımını inhibe ederek böbrekten kalsiyum atılımını fazlalaştırdığı düşünülmektedir. 12 saatlik açlıktan sonra sabah ikinci idrarlarında

bakılmalıdır. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı 0,16'ya aşmamalıdır. Daha yüksek değerlerin duyarlılığı yoktur.

#### D. OSTEOPOROZ

Osteoporoz primer veya sekonder olabilir. Senil veya postmenopozal osteoporoz olarak da bilinen primer osteoporoz 55-70 yaşları arasındaki kadınlarda görülen kemik kırıklarının en sık nedenidir. Sekonder osteoporoz, spesifik bir hastalığa bağlı gelişen kemik kaybıdır. Nedenleri:

- . Tirotoksikoz.
- . Adrenokortikal hiperaktivite (Gliko kortikoid fazlası).
- . Multipl miyelom.
- . Endokrinopatiler (hiperparatiroidizm, hiperprolaktinemi, diabet vs).
- . Lösemi.
- . Alkolizm.
- . Uzun süreli heparin, antikonvülsanlar, antiasitler, tiroid ekstreleri gibi ilaç tedavileri.
- . Hareketsizlik.
- . Kronik böbrek yetmezliği.
- . Gastrektomi.

Her iki cinsten maksimal iskelet kitlesi, 35 yaşında tamamlanır. Bütün yaşam boyunca kortikal kemik kaybı % 35, trabeküler kemik kaybı % 50 dir. Erkeklerde bu oran kadınların 2/3'ü kadardır. Kadınlarda kortikal kemik kaybı yaklaşık 40 yaşında başlar ve her yıl için % 0,3-0,5 oranlarında seyredir. Postmenopozal dönemde hızlanır ve yılda % 2-3'e yükselir.



Trabeküler kemik kaybı daha erken yaşlarda (30-35) başlar (14,49).

Osteoporoz insidansını artıran faktörler aşağıda verilmiştir:

- . Postmenopozal.
- . Beyaz ve asyalı.
- . Prematüre menopoz.
- . Aile hikayesi.
- . Kısa yapı.
- . Zayıflık.
- . Düşük kalsiyum alımı.
- . İnaktivite.
- . Nulliparite.
- . Mide ve ince barsak rezeksiyonu.
- . Uzun süreli glikokortikoid alımı.
- . Uzun süreli antikonvülzan tedavi.
- . Hiperparatiroidizm.
- . Sigara kullanımı.
- . Ağır alkol kullanımı.
- . Thyrotoxicosis.

Yaşla ilgili olarak kemik dansitesinin azalması bir kaç faktöre bağlıdır (14,27):

a) Osteoblast fonksiyonunun azalması,

b) Kalsiyum absorpsiyonunun azalması (70 yaş sonrası belirgindir).

Muhtemelen serum 1.25 dehidroksikolekalsiferol seviyesinin % 50 azalması ile izah edilir.

c) Diğer faktörler: Faal olarak immunoreaktif paratiroid hormonun serum seviyesinin artması. Kalsiyum emiliminin azalmasına cevap olarak paratiroid hormonu sekresyonu artar ve kemik yapım-yıkımı artar. Postmenopozal osteoporozda laboratuvar bulguları:

Serum		İdrar	
Kalsiyum .....	Normal	Kalsiyum .....	Artmış
Fosfor .....	Normal	Hydroxyproline .....	Artmış
Paratiroid hormon ...	Normal	Kalsiyum/kreatinin oranı ....	Artmış
Alkalen fosfataz .....	Normal		

50 yaşındaki kadınların ölüm riskleri koroner kalp hastalığı (% 31), femur boynu kırığı (% 2,8), meme kanseri (% 2,8), endometriyum kanseri (% 0,7) dir. Osteoporoz uzun sürede majör ölüm nedenidir (15,29). Bu yüzden osteoporozun önlenmesi ve tedavisi gereklidir.

## E. OSTEOPOROZ TEŞHİS YÖNTEMLERİ

- 1) Standart radyografi.
  - 2) Kantitatif komputere tomografi (Quantitive Computerize Tomografi).
  - 3) Single photon absorpsiyometri.
  - 4) Dual photon absorpsiyometri.
  - 5) Dual enerji röntgenogram (DEXA).
- 1) Standart radyografi: Bu metodla osteoporoz teşhisi için kemik

kitlesinin % 20-40'ının kaybolmuş olması gerekir. Vertebra cisimlerinde konkavite, radyolusent görüntü, vertikal trabeküler patternde belirginlik, çökme kırıkları görülür (60). Femur proksimalindeki trabeküler görüntü "Singh" göstergesi ile altı dereceye ayrılarak tesbit edilir.

2) **Quantitive Computerize Tomografi:** Vertebral cismin merkezinde trabeküler kemikten ölçülür. Hata oranı % 12-30'dur. Ana sebep yağlı ilik etkilemesidir. 500-1000 m.rem gibi yüksek dozla radyasyona maruz bırakır 10-15 dakika zaman alır (50).

3) **Single photon absorpsiyometri:**  $I^{125}$  gibi monoenerjetik foton kaynağından faydalanılır. Daha çok distal radius ucunu ölçmede kullanılır. Hata oranı % 4-5'dir. 10-20 m.rem radyasyona maruz bırakır (50).

4) **Dual photon absorpsiyometri:** En yaygın  $L_2-L_4$ , trokanter, femur boynu, ward's üçgeni ölçümü yapılır. Gr/cm<sup>2</sup> cinsinden kemik yoğunluğunu verir. 5 m.rem radyasyona maruz bırakır. Hata oranı % 4-10'dur.

Dual photon absorpsiyometri de iki ayrı enerjili foton kaynağı kullanılır. Gadolinium<sup>153</sup> 44 keV ve 100 keV en yaygın kullanılan enerji kaynaklarıdır. 30-45 dakika zaman alır.

5) **Dual enerji röntgenogram (DEXA):** Dual photon enerji kaynağının yerini X ışını almıştır. 3-7 dakika gibi kısa sürede ölçüm yapılır. Hata oranı % 3-5'dir. 1-3 m.rem radyasyona maruz bırakır.

**Kemik dansitometri ölçme endikasyonları (56):**

- Estrojen eksikliği olup hormon replasman tedavisi alma kararı

düşük kemik kitlesi teşhisine bağlı olan kadınlar.

- Röntgende osteopeni teşhis edilen veya vertebral anormallikleri olan, osteoporoz teşhisi ve tedavisinin takibi gereken hastalar.

- Uzun süreli glikokortikoid almaya bağlı osteoporoz teşhisi konan hastalar.

- Hiperparatiroidiler.

- Yoğun osteoporoz tedavisi için hızlı kemik kaybeden tanısı konulan kadınlar.

- Tedavinin etkinliğini kemik kitlesi ile takip amacı ile.

- Osteoporoz profilaksisini değerlendirmek için.

## **F. OSTEOPOROZ ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ**

1) ESTROJENLER

2) KALSİTONİN

3) D VİTAMİNİ

4) NA FLORİD

5) DİĞER → Anabolizan steroidler, fosfatlar, progesteronlar gibi.

**1) ESTROJENLER:** Greenblatt ve ark. (32) plasebo ile kontrollü çalışmada 1950'de estrojenin ateş basması ve gece terlemelerinde faydalı olduğunu göstermişlerdir. O tarihten bu yana estrojen klimakteriyum semptomlarında tercih edilen bir ilaç olmuştur.

Estrojen kemik turnover hızını, osteoklastik rezorpsiyonu azaltarak düşürmektedir. Estrojen başladıktan hemen sonra kemik rezorpsiyonu ile

yapımı arasında geçici bir dengesizlik ortaya çıkmaktadır. Tedavinin ilk yılı içinde ortaya çıkan bu durum nedeni ile kemik dansitesinde % 5-10'luk bir artış görülmektedir (16). Kemik metabolizmasına estrojenin etkisi (19):

- . Kemik kaybında azalma.
- . Paratiroid hormon sekresyonunda azalma.
- . Kalsitonin sekresyonunda artma.
- . 1,25 dehidroksikolekalsiferol üretiminde artma.
- . Kalsiyum absorpsiyonunda artma.
- . İdrarda kalsiyum ve hydroxyproline atılımında azalma.

Estrojen 60-70 yaşlarında yerleşmiş osteoporozda da yararlı etkileri mevcuttur. Bu yaşlarda estrojen tedavisi verilen hastalarda kemik dansitesinde % 5-10'luk bir artış görülmüştür (16). Fraktür insidansı % 50 oranında azalmıştır (18,19). Estrojen kemikte dansite artışının yanında, kemik kalitesinde de artış göstermiştir. Estrojenin bu etkiyi nasıl gerçekleştirdiği tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda osteoblastlar üzerine estrojen reseptörleri keşfedilmiştir. Bunlar TGF $\beta$  (Transforming growth faktör beta) ve tropokollogen üretimini kodlayan DNA'lar üzerindedir. Bu da estrojenlerin kemik metabolizmasını açıklamada ışık tutmuştur.

Estrojenler oral, transdermal, vajinal ve implant şekilleriyle kullanılır (16,33,34).

## 1. Oral Estrojenler:

- Mikronize estrodiol: karaciğerde ilk geçiş etki nedeniyle çok çabuk estrona, daha sonra estron-3-glucuronide dönüşmektedir (16).

- Konjuge estrojenler: Mikronize estrodiole göre karaciğere olan etkisi daha fazladır. Bu etki lipid profilinin iyileştirilmesi açısından olumlu, ancak renin substrat ve pıhtılaşma faktörleri sentezinin artışı açısından olumsuzdur (16,35,36).

- Oral kombinasyonlar: Düşük olan estrojen-progestin kombinasyonu postmenopozal hormon replasman tedavisi amacıyla kullanılabilir.

2. **Transdermal estrodiol:** Estrodiol karaciğerde hızlı yıkımdan ve ilk geçiş etkiden kurtulmaktadır. Bu yüzden trigliseridler, koagülasyon faktörleri ve renin substrat sentezi üzerine etkisi azdır.

3. **Vajinal preparatlar:** Atrofik vajinit için tercih edilir.

4. **Estrojen implantlar:** 25 mg'lık implantlar altı ay süreyle yeterli olmaktadır. Ancak herhangi bir kontrendikasyon durumu ortaya çıktığında implant çıkarılmadığından yaygın kullanılmamaktadır.

Serum estrodiol konsantrasyonunun 120 pgr/ml olması tedavide yeterlidir. Yine bir çalışmada kemik kitlesinin korunabilmesi için en azından 40-60 pgr/ml estrodiole ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (37).

Osteoporozu önleyecek minimal estrojen dozu 0,625 mg/gün konjuge estrojen, 2 mg/gün estrodiol valerat, 25 µg/gün ethinil estrodioldür.

Ayrıca 1000-1500 mg kalsiyum ile de kombine edilmelidir (13,38).

Bir çalışmada 0,625 mg ve 1,25 mg konjuge estrogen verilen hastalarda spinal kemik dansitesinde yılda % 1,9 ve % 2,5 ortalama artış sağlanmıştır (39). 0,3 mg/gün konjuge estrogen ve 15 µg/gün etinil estrodiol etkisiz bulunmuştur (13).

Ayrıca oral estrogenler karaciğerde ilk geçiş etki göstermesi, böylece lipid profilini olumlu yönde değiştirmesi nedeni ile tercih edilmişlerdir. Serum HDL düzeyinde % 16-18'lik bir artışa neden olurken, LDL düzeyinde % 15-19'luk bir düşüş olmaktadır (40). Böylece koroner kalp hastalığına bağlı ölümleri % 40 azaltır (19). Ancak meme ve endometriyal kanser riskini artırır (18,42). Her ay 10 mg veya daha fazla progesteron eklenerek düzenli endometriyal dökülme ve endometriyal hiperstimülasyon önlenir (28,32,44). Hatta 24 siklus sonra % 90 endometriyal atrofi gelişir (45). Ayrıca beş yıl süre ile 0,625 mg konjuge estrogen alan menopozdaki kadınlarda meme kanseri riski hiç tedavi almayanlarla aynıdır (19,46). Tedavi 15 yılı geçerse risk % 30 artar. Bu artış ailede meme kanseri öyküsü bulunması, parite, özgeçmişte selim meme hastalığı varlığından tamamen bağımsızdır (19).

Progesteron eklendiğinde atherosklerotik vasküler hastalık üzerine estrogenin faydalı etkisini nötralize edebilir (46). Bu yüzden histerektomi olan kadınlarda tek başına estrogen kullanılması uygun olur.

Bunların dışında estrogenler beyaz kan hücreleri sayısında anlamlı

artışlar sağlar. Bunun için postmenopozal dönemde infeksiyon hastalıklarının önlenmesinde estrogenlerin önemli yeri vardır (47).

Estrojen tedavisinin kesin riskleri, endometriyal karsinom ve kolelitiazdır. Muhtemel riskleriyse hipertansiyon, glukoz intoleransı, meme kanserleri ve tromboflebitir (1).

a) **Endometriyum karsinomu:** Estrojen uygulamasına siklik progesteron eklenmesiyle, endometriyal karsinom riski, tedavi edilmemiş kontrol grubunun altına indiğini gösterilmiştir. Endometriyal hiperlaziye önlemek için her ayın 12 günü verilen progesteron dozu norethindrone için 2,5 mg/gün, norgestrel için 150 mg/gün ve medroxyprogesterone asetat (MPA) için de 5 mg/gün dür (16).

On gün süreyle bir progestin uygulaması, tüm endometriyal hiperplazilerin yaklaşık % 98'ini geriye dönüştürmektedir.

Daha önceki yıllarda endometriyum kanseri öyküsü olan hastalarda estrogen tedavisinin kontrendike olduğu düşünölmekteydi. Son yıllardaki yayınlarda tedavi olmuş evre I, grade I endometriyum kanseri vakalarında estrogen verilebileceği bildirilmiştir (16).

b) **Kolelitiaz:** Safra tuzlarındaki estrogenle oluşan değişmeler, taş oluşumuna yardımcı olmaktadır.

c) **Meme kanseri:** Ancak 15 yılı aşkın tedavilerde % 30 kanser riski artışı vardır (19). Progestinlerin estrojene ilave edilmesi meme kanseri riskini azalttığı görüşü tartışmalıdır.



d) **Hipertansiyon:** 1,25 mg konjüge estrojen renin substratını üç kez yükseltebilmektedir. Bunun için kan basıncı daima kontrol edilmelidir.

e) **Glukoz intoleransı:** Estrojenler, pankreasa tropik etki yapar ve insülin salgısını artırır. Nadiren diabetin açığa çıkışını hızlandırır.

f) **Tromboembolizm:** Yüksek dozlu estrojen tedavisi, tromboembolizm de risk artışıyla ilişkilidir. Ancak hiç bir klinik çalışmada, tromboflebit veya tromboembolizm oranlarında, klinik belirginlikle bir artış saptanmamıştır. Estrojen tedavisinde mutlak kontrendikasyonlar (21):

- . Varlığı bilinen veya şüphelenilen estrojene bağımlı neoplaziler.
- . Teşhis edilmemiş genital kanama.
- . Aktif tromboflebit veya tromboembolik bozukluk.
- . Aktif karaciğer hastalığı.
- . Gebelik şüphesi veya varlığı.
- . Karaciğer hasarı yapmış olan kronik karaciğer hastalığı.
- . Malin melanoma.
- . Porfiri ?
- . Meme kanseri ?
- . Endometriyal kanser ?

Estrojen tedavisinde nisbi kontrendikasyonlar (21):

- . Estrojene bağımlı tromboflebit öyküsü.
- . Uterus leiomyomları.
- . Hipertansiyon.

- . Glukoz intoleransı.
- . Migren tipi başağrısı.
- . Safra kesesi hastalığı.
- . Familyal hiperlipidemi.
- . Ailede meme kanseri öyküsü.
- . Endometriyosis.
- . Pankreatit.
- . İnme (felç).

Estrojen replasman tedavisine başlamadan önce hastanın hikayesi alınmalı, fizik muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca gaitada gizli kan (quaiac testi), PAP smear, mammogram, kolesterol ve trigliserid ölçümü, kan glukoz seviyesi, karaciğer fonksiyon testleri ve özellikle riskli grublarda endometriyal biyopsi yapılması gereklidir.

**2) KALSİTONİN:** Estrojenin kontrendike olduğu durumlarda kullanılır. Günlük standart doz 0,5 mg/gün human kalsitonin veya 50-100 U/gün haftada üç defa salmon kalsitonindir (17). Kalsitonin ve konjuge estrojen kombine verilen erken postmenopozal kadınlarda yalnız estrojen veya yalnız kalsitonin verilenlere göre daha fazla vertebral kemik dansite artışı vardır. Kombine tedavide 1. yılda % 11,2, 2. yılda % 9,2'lik artış sağlanır (49).

**3) D VİTAMİNİ:** Aktif formu 1,25 dehidroksikolekalsiferol'dür. Aşırı alımında böbrek taşı oluşumu ve kortikal kemik yapımının

bozulmasına sebep olur. Bu nedenle ilaç olarak vermek için gerçek eksikliği gerekir (57).

4) **NA-FLORİD**: Kemik yapımında potent bir stimülatördür. 75 mg/gün verilmesiyle kemik dansitesinde artış gözlenmiştir (4 yıllık tedavi sonucunda % 10 kadar) Kemikte kristalizasyonu artırır, fakat kemik elastisitesini sağlamaz. Böylece kemik frajilitesi artar ve kemik kırıkları daha kolay gerçekleşir. Üstelik mide ağrısı, kusma, alt ekstremitte ağrısı gibi yan etkileri vardır (58,59).

5) **DİĞER**: Bisfosfonatlar oral olarak 400 mg/gün her 11 haftada 2 hafta intermittan verilir. Vertebral kemik kitlesinin arttığı gösterilmiştir (17,31,51).

Anabolizan steroidler, osteoblastları stimule ederek etki gösterirler.

Progesteronlar-glukokortikoidlerin osteoblastik hücre üzerine inhibitör rolünü engelleyerek etki gösterirler (37).

## BÖLÜM III

### GEREÇ VE YÖNTEM

**Hasta seçimi:** Bu çalışma için 1993-1994 seneleri arasında çeşitli sebeplerle polikliniğimize başvuran ortalama ağırlıkları 60-70 kg olan postmenopozal dönemdeki hastalar seçildi. Menopoza en az altı ay önce girenler ve en fazla beş yıl geçmiş olanlar, her hangi bir kronik hastalığı ve estrogen replasman tedavisine kontrendike bir durumu olmayanlar, son üç aydır sex steroidi almayanlar, en az bir yıldır osteoporoz tedavisi almayanlar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca hipertansif hastalar (TA: 160/90 mm Hg'dan yüksek olanlar), serum FSH konsantrasyonu postmenopoza uymayan (30 mIU/ml'den az olanlar), kemik mineral dansiteleri  $80 \text{ mg/cm}^3$ 'ün altında olanlar, kalsiyum metabolizma veya kemiği etkileyen muhtemel durumlarda, gastrointestinal emilimdeki bozukluk ve estrogen etkisini azaltacak muhtemel kronik kullanılması gereken ilaçları kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların kabulünde pelvik muayeneleri, meme muayenesi ve gerekli görüldüğünde pelvik ultrasonografileri ve mammografileri yapıldı. Ayrıca endometriyal biyopsileri, karaciğer ve böbrek fonksiyon

testleri, kan lipidleri, açlık kan şekerlerine bakıldı. Bu tetkikler 6 ay sonra, tedaviyi mütakip tekrarlandı.

Bütün bu araştırmalar sonucunda estrojen replasmanı almasında sakınca olmayan, takip ve tedavimizi kabul eden yetmiş iki hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar randomize üç gruba ayrıldı.

**Çalışma düzeni:** Üç gruptaki hastalar altı ay boyunca izlendiler. Birinci grupta 26 hastaya plasebo tedavi verildi (herhangi bir ilaç verilmeden takip edildi). İkinci gruptaki 23 hastaya 0,625 mg/gün konjuge estrojen (premarin 0,625 mg drj) ve norethisteron (primolut-N 5 mg tb) verildi. Üçüncü gruptaki 23 hastaya ise 1,25 mg konjuge estrojen (premarin 1,25 mg drj) ve norethisteron (primolut-N 5 mg tb) verildi. İkinci ve üçüncü gruptaki hastalara her ayın 1-25 günlerinde konjuge estrojen verilirken, 16-25. günlerinde norethisteron eklendi. 7 gün ara verilerek, 6 ay boyunca siklik tedavi sağlandı.

**Tetkik yöntemi:** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında quantitative compiterize tomografi (Hitachi 1000-HR) ile kemik mineral dansitesi ölçüldü.

L<sub>3</sub> vertebra korpusunda dansite ölçümü yapıldı. Hata oranı % 12-30'dur. Mg/cm<sup>3</sup> einsinden kemik yoğunluğuna bakıldı.

Ayrıca alkalen fosfataz enzimatik olarak ünite/L einsinden ölçüldü.

**İstatistik değerlendirme:** t student testi ile bazal ve altı aydaki değerler arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırıldı (Wilcoxon

eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak t tablosunda  $p < 0,05$  yanılma düzeyine göre değerlendirilmiştir).

Ayrıca dansitometrik değerlerde aritmetik ortalama ve standart sapma ile standart hata hesaplandı. Bazal ve 6 ay sonraki değerler arasındaki farklar yüzde olarak değişiklikler hesaplandı.

Myomlar arasındaki değerlendirme ki-kare testi ile yapıldı.

**BÖLÜM IV**  
**BULGULAR**

Yetmiş iki hasta randomize olarak üç gruba ayrıldı.

**Tablo 1. Hastaların kilo, boy, hormon ve biyokimya değerleri.**

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Hasta sayısı	26	23	23
Doğal menopoz sayısı	21	17	16
Cerrahi menopoz sayısı	5	6	7
Myomluhasta sayısı	14	13	12
Yaş ortalaması	53.64	54.96	52.25
Kilo ortalaması (kg)	73.6	70.72	70.45
Boy ortalaması (cm)	159.68	153.56	161.55
Postmenopozal yıl	3.8	2.12	1.15
FSH (MIU/ml)	90.26	67.24	89.89
E <sub>2</sub> (pgr/ml)	51.72	24.04	34.42
Ca (mg/dl)	10.28	9.23	9.24
P (mg/dl)	3	2.98	2.94
ALP (IU/L)	62.36	51.44	59.00

Postmenopozal kadınlarda normal hormon ve biyokimya değerleri:

E<sub>2</sub>: <10 - 40 pgr/ml

FSH: 40 - 240 MIU/ml

Ca: 8,4 - 10,5 mg/dl

P: 2,3 - 4,7 mg/dl

ALP: 42 - 121 IU/L

Birinci grupta beş hasta, ikinci grupta dört hasta, üçüncü grupta altı hasta günde bir paket veya fazla sigara kullanmaktadır.

Birinci grupta üç hasta servikal displazi (class-3 servikal smear) nedeniyle takip edilmiştir. İkinci grupta ise 4 hasta meme muayenesinde şüpheli kitle nedeniyle genel cerrahiye ait meme polikliniğine gönderildi. Yapılan muayene ve mammografi neticesinde selim tabiatlı, bir durum saptandığından ve tedaviye kontrendikasyon teşkil etmediğinden tedaviye devam edildi. Üçüncü grupta bir hastada tedavi sonunda myom büyümesi saptanmıştır. Halen bu hastaların tedavileri sürmektedir.

Birinci gruptaki hastalarda vazomotor şikayetler devam ederken, ikinci grupta bir hastada ateş basması, çarpıntı, gece terlemesi şikayetlerinin gerilemediği gözlenmiştir. Üçüncü grupta ise bir hastada ateş basması semptomunun devam ettiği saptanmıştır.

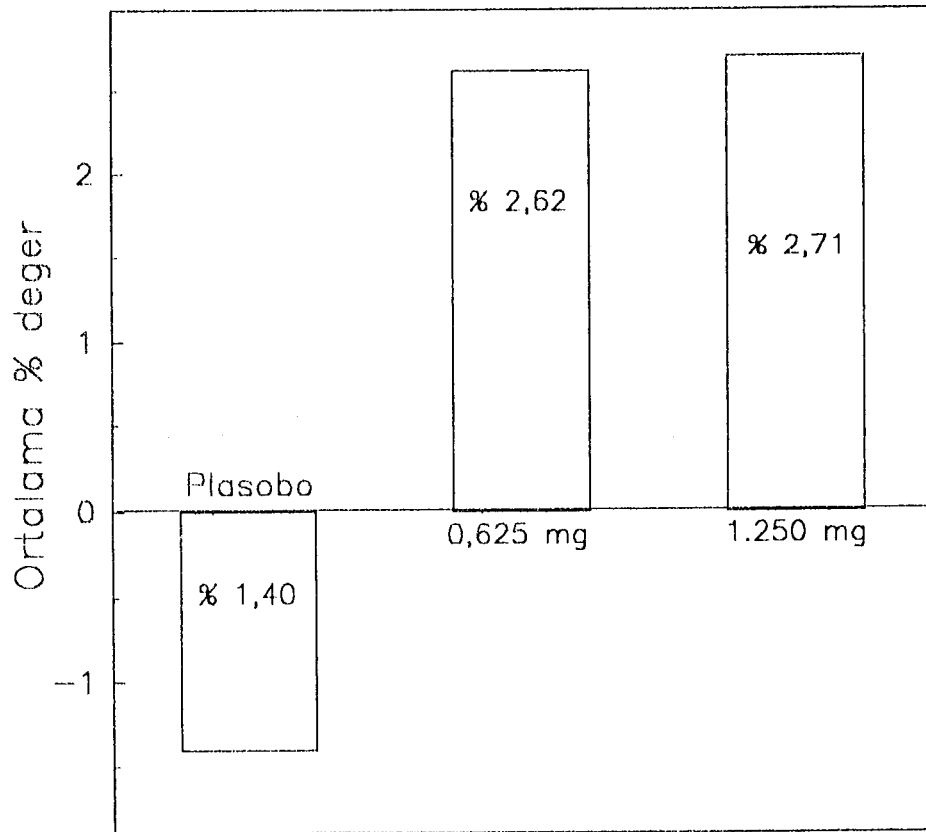
Birinci grup olan kontrol gurubunda kemik mineral dansitesinde altı ay sonra % 1,4'lük düşüş saptandı.

İkinci grup hastalarda kemik mineral dansitesinde altı aylık periyod



sonunda % 2,62. Üçüncü grup hastalarda % 2,71 oranında bir artış saptanmıştır. Bu değişim oranları Şekil 1'de grafiksel olarak gösterilmiştir. Kemik mineral dansitelerindeki değişimler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Konjuge estrogen kullanılan hastaların hepsinde tedaviyi iyi tolere ettiler. Sadece 1.25 mg konjuge estrogen kullanan bir hastada (% 8.3) myom büyümesi tespit edildi. Birinci ve ikinci grupta ise myomlarda herhangi bir büyüme tespit edilmedi. Estrogen replasmanı yapılan tüm hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası endometriyal biyopsilerinde hiperplazi saptanmadı.



Şekil 2.

Tablo 2. L<sub>3</sub> vertebra da ölçülen kemik dansitometri sonuçları (mg/cm<sup>3</sup> cinsinden).

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
n= hasta sayısı	26	23	23
İlk dansite değeri	139,38 ± 9,45	152,92 ± 10,7	164,46 ± 7,42
6 ay sonrası değeri	137,42 ± 9,43	156,93 ± 9,7	168,92 ± 3,47
Ortalama % değişim	(-) 1,4	2,62	2,71

0.625 mg konjuge estrogen alan hastaların birinde ateş basması, çarpıntı, gece terlemesi (% 4.3) devam ederken, 1.25 mg konjuge estrogen alan hastaların birinde ateş basması (% 4.3) şikayeti gerilememiştir.

## BÖLÜM V

### TARTIŞMA

Kemik kitlesindeki azalma, menopoz öncesi başlar, artan yaşla birlikte belirgin olarak devam eder (3). Bu azalmanın sebebi kalsiyum metabolizması ve çeşitli organlardaki fonksiyonların azalmasıyla açıklanabilir. Riggs ve Melton (49) 25 hidrosikolekalsiferole dönüşümü sağlayan  $\alpha$  hidroxilazda 1992'de Eastell ve ark. (61) barsaktaki D vitamini reseptörlerinde yaşla birlikte azalma olduğunu göstermişlerdir. Sonuçta gastrointestinal sistemden kalsiyum Emilimi azalıp paratiroid hormon aktive olmakta, kemikten kalsiyum rezorpsiyonu artmaktadır. Diyetle alınan günlük kalsiyum miktarı artırılarak bu rezorpsiyon azaltılabilir. Reprodüktif dönemde günde 550 mg kalsiyum almaları yeterli iken osteoporotik süreçte günde 1000-1500 mg kalsiyum almaları önerilmektedir (30). Çalışmamızda konjuge estrogen replasman tedavisinin kemik dansitesi üzerine etkisini objektif değerlendirmek için kalsiyum kullanmadık.

Riggs ve ark. (14,49) üç yıl süreyle takibe aldıkları grupta kemik kitlesinde, her yıl % 1,2'lik azalma saptamışlardır. Genant ve ark. (27) iki yıl süreyle izledikleri cerrahi menopoza girmiş kadınlarda lomber

vertebrada % 12 oranında kemik kitlesinde azalma tesbit etmişlerdir. Bizde kontrol grubunda 6 ay sonunda % 1,4'lük bir kemik kaybı saptadık. Bu kayıp istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

Estrojen replasman tedavisi sadece kemik rezorpsiyonunu azaltmakla kalmayıp, postmenopozal estrojen eksikliğine bağlı semptomların çözümünü de sağlar. Konjuge estrojen verilen hastalarda vazomotor şikayetler % 90-95 gerilemektedir (48). Çalışmamızda 0.625 mg konjuge estrojen alan hastalarda ateş basması, çarpıntı, gece terlemesi semptomlarında % 95.7 gerileme saptanmıştır. 1.25 mg konjuge estrojen verilen grupta bir hastada ateş basması (% 4.3) devam ederken, çarpıntı, gece terlemesi semptomları tamamen gerilemiştir. Bu iki grupta belirgin bir farklılık olmadığından vazomotor şikayetler için 0.625 mg konjuge estrojen kullanılması yeterlidir. Kardiyovasküler ölüm riski menopoz sonrası hızla artar. 35 yaşından önce menopoza girmiş bir kadının, menopoza girmemiş olan kadından yedi kat fazla kalp hastalığı riski vardır (23). Oral verilen estrojenler karaciğerde ilk geçiş etkisi ile serum kolesterol ve lipoproteinler üzerine olumlu etki yapar. Çalışmamızda verdiğimiz konjuge estrojenin bu olumlu etkisini saptadık. Ancak renin substrat, safra, pıhtılaşma faktörleri hormon bağlayıcı globulinlerde artış olmaktadır (16,35,36). Bu artan ürünler hipertansiyon, venöz tromboz, pulmoner emboli, safra taşı gibi olaylara neden olabilir. Transdermal estrodiol de ise karaciğerde hızlı yıkımdan ve ilk geçiş etkiden kurtulmaktadır. Bu yüzden

kolesterol ve lipoproteinler üzerine olumlu etkisi az olmasına karşın koagülasyon faktörleri ve renin substrat sentezi artırıcı etkiside azdır. Bu nedenle hipertansif hastalarda transdermal estrogen replasman tedavisi tercih edilebilir. Vajinal estrogen preparatları lokal etkisinden dolayı atrofik vajinitte kullanılır. Estrogen implantları ise herhangi bir kontrendikasyon durumu ortaya çıktığında implantlar çıkarılmadığından tercih edilmemektedir.

Estrogen replasman tedavisinin özellikle endometriyum ve meme kanseri riski artışına neden olduğu bilinmektedir. Estrogen ile progesteron kombine verilerek endometriyal hiperstimilasyon önlenmektedir (32). Endometriyal hiperplazi riski 0.625 mg konjuge estrogen kullanan hastalarda % 1.4 iken, 1.25 mg konjuge estrojende % 2-4'dür (40). Çalışmamızda histerektomi olmayan hastalarda konjuge estrojene norehisteron (5 mg) eklediğimizden dolayı, tedavi öncesi ve sonrası endometriyal hiperplazi saptamadık. Yapılan çalışmalarda 5 yıl süreyle 0,625 mg konjüğe estrogen alan menopozdaki hastalarda meme kanseri riski, hiç tedavi olmayanlarla aynı olmasına karşın tedavi süresi 15 yılı aşarsa risk % 30 artar (19). Bu riskleri önlemek için hastaya estrogenle beraber mutlaka progesteron da verilmelidir. Progesteron verildiğinde atherosklerotik vasküler hastalık üzerine estrogenin faydalı etkisini nötralize eder (46). Bu yüzden histerektomi olan hastalara yalnız estrogen verilmesinin sakıncası yoktur. Biz progestatif ajan olarak norehisteron

(NETA) (primolut-N tb 5 mg) kullandık. Yapılan çalışmalarda siklik tedaviye bir mg norethisteron eklendiğinde estrojene bağımlı endometriyal malignensiyi önlediğı saptanmıştır (32,45).

Estrojenenin uterusun selim tümörü olan myomu hipertrofiye uğrattığı bilinmektedir. Bu nedenle myoma uteri estrogen replasman tedavisinde nisbi kontendikasyon oluşturmaktadır. Bir çalışmada estradiol valerate verilen myomlu hastaların % 3'ünde myomda belirgin büyüme saptanmıştır (66). Yine postmenopozal myomlu kadınlara verilen 50 mikrogram transdermal estradiol ile bir yıl sonunda myomlarda belirgin büyüme saptanırken, 0.625 mg konjuge estrogen verilen grupta büyüme saptanmamıştır (67). Çalışmamızda 1.25 mg konjuge estrogen kullanan myomlu hastaların % 8.3'ünde myomda büyüme saptanırken, 0.625 mg konjuge estrogen alan hastalarda büyüme olmamıştır. Myomdaki bu büyüme oranındaki artış 0.625 mg konjuge estrogen alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Bu oranlar literatürle (67) uyumludur. Buna göre postmenopozal myomlu kadınlarda 0.625 mg konjuge estrogen tercih edilmelidir.

Estrogen replasmanının kemik rezorpsiyonunu nasıl durdurduğı tartışmalıdır. İlk zamanlarda estrogenin kalsitonini etkileyerek kemiklerde etkili olduğı öne sürülmüştür. Ancak bir çok çalışmada estrogenin kalsitonin düzeyinde ve salınım aktivitesinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Estrogen muhtemelen kemik turnover hızını, osteoklastik rezorpsiyonunu

azaltır. Son zamanlarda osteoblastlar üzerinde estrojen reseptörleri saptanmıştır. Muhtemelen TGFB (transforming growt factor beta) ve tropokollagen üretimini kodlayan DNA'lar üzerinde olan bu reseptörler vasıtasıyla estrojenler kemik yapımını olumlu olarak indükleyerek osteoporoz sürecini durdurmakla kalmaz, kemik yoğunluğunda artmalara yol açar. Bizde estrojen replasman tedavisi alan hastalarda kemik dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar bulduk.

Estrojen replasman tedavisine karar verildiğinde dört soruyla karşı karşıya kalırız:

- (1) önerilecek estrojenin hangisi olduğu,
- (2) kullanılacak dozaj ve yol,
- (3) tedavi süresi ne olmalı,
- (4) tedavinin izleme süresi.

Kullanılacak estrojen dozu semptomları giderecek ve osteoporozdan koruyacak en düşük doz olmalıdır. Yapılan bir çalışmada 12 ay sonunda 0,3 mg/gün konjuge estrojen verilen grupta % 1,2'lik kemik kaybı olurken, 0,625 mg/gün konjuge estrojen verilen grupta % 2,8, 1,25 mg/gün verilenlerde % 3,5 oranında bir artış tespit edilmiştir (13). Çalışmamızda 0,625 mg/gün konjuge estrojen tedavisi ile 6 ay sonunda % 2,62, 1,25 mg/gün konjuge estrojen tedavisi ile % 2,71'lik kemik dansitesinde artış saptadık. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bir artıştır ( $p < 0.05$ ). Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığından 0,625

mg/gün konjuge estrojen verilmesi yeterlidir. Osteoporozu önleyecek diğer minimal estrojen dozları 2 mg/gün estrodiol valerat, 25 µgr/gün ethinil estrodioldür. Bu estrojene histerektomi olmayan kadınlarda endometriyumu koruyan ve lipidlere en az etkide bulunan 1 mg norethisteron veya 5 mg medroksiprogesteron asetat eklenmelidir.

Osteoporozun önlenmesi için önerilen optimum tedavi süresi 10 yıldır. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa o kadar iyidir. Ancak gecikmiş vakalarda bile estrojen replasman tedavisinin ilerlemekte olan osteoporozu belirgin bir şekilde baskıladığı gözlenmiştir.

Estrojen replasman tedavisi yapılan hastalar yılda bir kez fizik ve pelvik muayene olmalı, pap smear, özellikle disfonksiyonel uterin kanaması olanlara probe küretaj yapılmalı, tam kan sayımı, kan biyokimyası ve lipid profili istenmelidir. Şüpheli meme muayenelerinde mutlaka mammografi çekilmelidir.

Kemik dansitometrisi gibi pahalı bir tetkiki istemek gerekli midir? Estrojen replasman tedavisi osteoporoz nedeniyle veriliyorsa hastaların kemik kitlesini takip amacıyla dansitometri istenebilir. Biz dansitometri için kantitatif komputere tomografi kullandık. Hata oranının % 12-30 olması, 500-1000 m.rem gibi yüksek dozda radyasyona maruz bırakması bu yöntemin dezavantajıdır. Single photon absorpsiyometride hata oranı % 4-5, dual photon absorpsiyometride ise % 4-10'dur.



## BÖLÜM VI

### SONUÇ

Postmenopozal kadınlarda yüksek oranda risk sınırına ulaşan osteoporoz mevcuttur. 50 yaşında bir kadının hayat boyu femur boynu kırma riski % 17 olup % 40'ı 80 yaşına gelmeden en az bir vertebrasını kıracaktır. Bu kırıkların morbiditesi ve mortalitesi yüksektir. Örneğin femur boynu kırığı % 15-20 gibi bir mortaliteye sahiptir ki 50 yaşındaki postmenopozal kadında ölüm nedenlerinin % 2,8'ini kapsar.

Bunun için sadece postmenopozal vazomotor, pisişik, ürogenital, kardiyovasküler rahatsızlıklar için değil osteoporozu düşünerek estrojen replasman tedavisi verilmesi gerekir.

Çalışmamız sonucu hem postmenopozal şikayetlerin azaltılması, hem de osteoporozu önlemek için 0.625 mg/gün konjuge estrojen yeterlidir. 1.25 mg/gün konjuge estrojen verilmesinin ek bir faydası yoktur.

## BÖLÜM VII

### ÖZET

Günümüzde insan yaşam süresi giderek uzadığından bir takım sorunları beraberinde getirmektedir. Bu sorunlardan biride osteoporozdur.

Osteoporozun mortalitesi yüksektir. Yerleşmiş osteoporozun tedavisi zor ve maliyeti yüksek olduğundan osteoporoz sürecini yavaşlatan estrogen replasmanı çok önem taşımaktadır. Estrojen buna ilave olarak gerek kardiyovasküler gerekse postmenopozal semptomların gerilemesinde faydalıdır. Kullanım kolaylığı ve tedavinin ucuz olması nedeniyle postmenopozal kadınlarda estrogen replasman tedavisi tercih edilmelidir.

Özetle klimakterik semptomların giderilmesi ve postmenopozal osteoporozun tedavisi estrogen replasmanıdır. Bu nedenle hastalara kemik yoğunluğu ne olursa olsun postmenopozal dönemde estrogen replasman tedavisi verilmelidir.

## BÖLÜM VII

### KAYNAKLAR

1. Scott, J. K., P. J. DiSaia, C. B. Hammand, W. N. Spellacy. Danforth's obstetrics and gynecology. 1990, pp. 1037-1065.
2. Fredericson, H. L., L. W. Haug. OB/GYN SECRETS. 1994, pp. 108-113
3. Dequeker, J. MEOOS Study Group Risk Factors Fer Hip Fracture: Advances in Osteoporosis International Symposium. Basle Italy, 1989, pp. 19- 24.
4. Speroff, L., R. H. Glass, N. G. Kaze. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertilitiy. 4th Ed. 1989, pp. 121- 164.
5. Andon, M. B., K. T. Smith, M. Bracker, D. Sartoris, P. Saltman and L. Strause. Spine bone densitiy and calcium intake in healthy postmenopausal women. American Journal of Clinical Nutrition, 1991, 54:927-929.
6. Holland, E. F. N., A. T. Leather, L.W Studd, T. J. Garnett. The effect of a new sequential oestrodiol velerate and levonorgestrel preparation on the bone mineral density of postmenopausal women. British Journal of obstetrics and gynecology, 1993, 100:966-967.

7. McNeeley Jr., S. G. J. S. Schinfeld, T. G. Stowall, F. W. Ling and B.H. Buxton. Prevention of osteoporosis by medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women. *International Journal of Gynecology Obstetric*, 1991, 34:253-256.
8. Obel, E. B., N. M. Jensen, B. Svenstrup, P. Bennett, S. A. Micic. Two-year double-blind controlled study of the clinical effect of combined and sequential postmenopausal replacement therapy and steroid metabolism during treatment. *Maturitas*, 1993, 16:13-21.
9. Mattsson, L. A., G. Samsioe, B. V. Schoultz, M. Uvebrant, I. Wiklund. Transdermally administered oestradiol combined with oral medroxyprogesterone acetate: the effects on lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993, 100:450-453.
10. Burcharat, A. P. Treatment of osteoporosis. *Current Opinion Rheumatology*, 1992, 4(3):402-409.
11. Dequeker, J. Prevention and treatment of osteoporosis. *Netherland Tijdschr Geneashd*, 1992, 136(25):1188-1192.
12. Lukert, A. B., J. Higgins, M. Stoskopt. Menopouusal bone loss in partially regulated by dietary intake of vitamin D. *Calcified Tissue Intoduction*, 1992, 51(3):173,179.

13. Wark, J. P. Osteoporosis pathogenesis, diagnosis, prevention and management. Baillieres Clinical Endocrinol Metabolism, 1993, 7:151-181.
14. Grove K. A., B. R. Londeree. Bone density in postmenopausal women; high impact us. Low Impact exercise. Medical Science Sports Exercise, 1992, 24(11):1190-1194.
15. Garnett, T., J. Studd, Frcog, N. Watson, and M. Savvas. A cross-sectional study of the effects of long-term percutaneous hormone replacement therapy on bone densitiy. The American College of Obstetricians and Gynecologists, 1991, 78:1002-1007.
16. Krall, A., E. A.Dausa, B. Hughes. Smoking and bone loss among postmenopausal women. Journal Bone Mineral Research, 1991, 6 (4):331-338.
17. Curtis, K. Detection and treatment of osteoporosis. British Journal Nurs, 1992, 1 (14):711-716.
18. Martin, L. P. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment, 1991, pp. 1061-1084.
19. Yıldırım, M. Klinik Jinecoloji, 1992, pp. 56-62.
20. Batiođlu, S., H. Bozkır, M. Beritan. Menopozda devamlı estrojen/progesrin tedavisi ve serum lipoproteinleri. Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüş ve Gelişmeler, 1992, 3(1):23-26.

21. Seyisoğlu, H., C. T. Erol, T. Yalçınkaya, U. Çolgar, E. Ertüngealp. Postmenopozal östrojen replasman tedavisinin bağışıklık sistemindeki rolü. *Türk Fertilité Dergisi*, 1994, 1:53-56.
22. Cagnacci, A., G. B. Melis, R. Soldani. Neuroendocrine and clinical effects of transdermal 17- $\beta$ -estrodíol in postmemopausal women. *Maturitas*, 1991, 13:283-296
23. Azzawi, F. A. Endocrinological aspects of the menopause. *British Medical Bulletin*, 1992, 48 (2):262-275.
24. Compston, J. E. H.R.T. and Osteoporosis. *British Medical Bulletin*, 1992, 48 (2): 309-344.
25. Reid, I. R., R. W. Ames, M. D. Evans, G. D. Gamble, S. J. Sharpe. Effect of calcium suplemantation on bone loss in postmenopausal women. *New England Journal Medicine*, 1993, 328 (7):460-464.
26. Hassager, C., and C. Christiansen. Current techniques for bone mass measurement. C. Christiansen *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1991, 5:807-815.
27. Genant, H. K., D. J. Baylink, J. C. Gallagher, S. T. Harris, P. Steiger, G. M. Herber. Effect of estrone sulfate on postmenopausal bone loss. *Obstetrics and Gynecology*, 1990, 776:579-584.
28. Volpe, A., F. Facchinetti, A. Grasso, F. Petraglia, P. Campanini, and A. R. Genazzani. Benefits and risks of different hormonal replacement therapies in postmenopausal women. *Maturitas*, 1986, 8:327-334.

29. Grinsburg, J., W. H. Utian. Uluslararası altıncı menopoz Kongresi. Documenta Ciba Geigy, 1993, pp. 2-19.
30. Naessen, T., I. Persson, L. Thor, H. Mallmin, S. Ljunghall, R. Bergström. Maintained bone density at advanced ages after long-term treatment with low dose estrodiol implants. British Journal of Obstetrics and Gynecology, 1993, 100:454-459.
31. Notelovitz, M., D. Martin, R. Tesar, F. Y. Khan, C. Probar, C. Fields, and L. McKenzie. Estrogen therapy and variable resistance weight training increase bone mineral in surgically menopausal women. Journal of Bone and Mineral Research, 1991, 6 (6):583-589.
32. Magaziner, J., M. Simonsich, M. Kashner, R. Hebel, J. Kenzora. Survival Experience of Aged Hip Fracture Patients. American Journal of Pathology Health, 1989; 79:274-278.
33. Morris Notolouitz MD., Ph. D. Osteoporosis; Screening Prevention and management. Fertil Steril, 1993, 59:707-725.
34. Altuncu, N., İ. Çelebi, N. Tüzüner, A. Adanur, M. Benhabib. Postmenopozal olgularda Kombine L<sub>15</sub> ve 5 mg metrogisiprogesteron asetat replasman tedavilerinin serum lipid profili üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Türk Fertilité Dergisi, 1994, 1:57-61.
35. Cummings, S. R., W. S. Browner, B. Ettinger. Should Prescription of postmenopausal hormone therapy be based on the results of bone densitometry? Annals of Internal Medicine, 1990, 113:565-567.

36. Susan, H. A. Primary osteoporosis methods to combat bone loss that accompanies aging. Q. CME Credit article, 1993, 93:43-55.
37. Marslew, U. K. Overguard, B.J. Riss, and C. Christiansen. Two new combinations of estrogen and progestogen for prevention of postmenopausal bone loss: long-term effects on bone, calcium and lipid metabolism. Climacteric Symptoms and Bleeding, The American College of Obstetricians and Gynecologists, 1992, 202- 210.
38. Gangar, K. F., R. Willam, S., D. Saunders, V. Rogers, T. Rae, S. Cooper, R. W. Beard. An alternative to hysterectomy? Gn. Rh analogue combined with hormone replacement therapy. British Journal of Obstetrics and Gynecology, 1993, 100:360-364.
39. Sowers, M. F., K. Clark, R. Wallace, M. Jannausck, J. Lembe. Prospective study of radiall bone mineral density in a geographically defined population of postmenopausal cavcasian women. Calcified Tissue Intrnational, 1991, 48:232-239.
40. Mezrow, G., and R. W. Rebar. The menopause. Sciarra Gynecology and obstetrics, 1992, 1:1-22.
41. de Aloysio, D., M. Mavloni, A. Roncuzzi, P. Altieri, F. Bottiglioni. Effects of an oral contraceptive combination containing 0.150 mg desogestrel plus 0.020 mg ethinyl estrodiol on healthy premenopausal women. Archives of Gynecology and Obstetrics, 1993, 253:15-19.



42. Khaw, K. T. Epidemiology of the menopause. *British Medical Bulletin*, 1992, 48 (2):249-261.
43. Edvard, G. L., H. W. Wahner, William M. Ofallon. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Annals of Internal Medicine*, 1992, 117:1-9.
44. Meschia, M., M. Brincat, P. Barbacini, P. G. Crossignani, and W. Albisetti. A clinical trial on the effects of a combination of elcatonin (carbocalcitonin) and conjugated estrojens on vertebral bone mass in early postmenopozal women. *Calcified Tissue Internation*, 1993, 53:17-20.
45. William, F. R., P. Z. Frederick. *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology*, 1992, 3rd ed. pp. 526-541.
46. Crosignani, P. G. Effects of hormone replacement therapy. *Introductory Journal Fertility*, 1992, 37(Suppl. 2):98-103.
47. Ellerington, M.C., J. C. Stevenson. Prevention of osteoporosis. *Current Reccommendations Drugs Aging*, 1992, 2:508-517.
48. Yıldırım, M., T. Nas. Hormon replasman tedavisi ve yeni görüşler. *Turcish Journal of Fertility*, 1994, 1:47-52.
49. Riggs, B. L., L. J. Melton III. Involutional osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, June, 1986, 1676-1986.

50. Plunkett, E. R., and B. M. Wolfe. Prolonged effects of novel, low dosage continuous progestin-cyclic estrogen replacement program in postmenopausal women. *American Journal Obstetrics and Gynecology*, 1992, 117-121.
51. Henry, G. B. The use of bone mass screening to prevent fractures. *The Medical Journal of Australia*, 1991, 154:431-432.
52. Balfour, J. A., D. Travish. Transdermal estrodiol of its pharmacological profile and therapeutic potential in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging*, 1992, 2:487-507.
53. Castelo, C. B. F. Pons, and S. G. Merlo. Bone mineral density in surgically postmenopausal women receiving hormonal replacement therapy as assessed by dual photon absorptiometry. *Maturitas*, 1993, 16:133-137.
54. Lufkin, E. G., S. F. Hodgson, M. A. Kotowice, W. M. O' Fallon, H. W. Wahner, B. L. Riggs. The use of transdermal estrogen treatment in osteoporosis 1990. *Third International Symposium on Osteoporosis Copenhagen-Denmark, 1990*, pp. 1995-1998.
55. Konis, J. A., P. Geusens, and C. Christiansen. Guidelines for clinical trials in osteoporosis. *Osteoporosis International*, 1991, 1:182-188.
56. Armamento, W. R., D. T. Villareal, L. U. Avioli, R. Civitelli. Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass. *Journal Clinical Investigation*, 1992, 90 (6):2464-2471.

57. Todavara, S., G. Antou, S. Levi, A. Michailoua, N. Topalova, L. Toneua. Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with postmenopausal osteoporosis. *Hormone Metappes*, 1992, 24:585- 587.
58. Riggs, L., S. Hodgson, W. O'Fallon, E. Chao, H. Wahner, J. Muhs, S. Ledel, and J. Malter III. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal*, 1990, 332:802-805.
59. Burckhardt, P. Treatment of osteoporosis. *Current Opinion Rheumantol*, 1992- 34:402-409.
60. Nachtigall, L., R. Nachtigall, R. Nachtigall, M. Beckman. Estrogen replacement therapy I: A 10 year prospective study in the relationship to osteoporosis. *American Journal Obstetric and Gynecology*, 1979, 53:277-281.
61. Eastell, R., P. Delmas, S. Hadgson, E. Ericson, K. Mann, and L. Riggs. Bone formation rate in older normal women: concurrent assesment with bone histomorphometry, calcium kinetics and biochemical markers. *Journal of Clinical Endocrinological Metabolism*, 1988, 67:741-748.
62. Mac, L., M. Intyre, W. Head, L. Banks, J. Stevensen, S. wimalawansa, M. Healy. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *The Lancet*, 1988, :900-901.

63. Delmas, P. D. What do we know about biochemical bone markers: Baillieres Clinical Obstetric and Gynecology, 1991, 5:817-829.
64. Mole, P. A., M. H. Walkinshaw, S. P. Robins, C. R. Paterson. Can urinary pyridinium Crosslinks and urinary estrogens predict bone mass and rate of bone loss after the menopause: European Journal Clinical Investigation, 1992, 22:767-771.
65. Guo-Jur, C., L. Jian-I., Z. Quan, Y. Hui-Fang, W. Zhi-Ging and P. He-Ping. Prospective double-blind study of CEE<sub>3</sub> in peri and postmenopausal women: effects on bone loss and lipoprotein lipids. Chinese Medical Journal, 1993, 105(11):929-933.
66. Frigo, P., Eppel, W., Asseryanis, E., Satar, M., Golaszowski, T., Gruber, D., Lang, C., Huber, J. The effects of hormone substitution in depot form on the uterus in group of 50 perimenopausal women a vaginosonographic study. Maturitas, 1995, 21(3):221-226.
67. Sener, AB., Seckin NNC., Özem, S., Gökmen O., Doğu, N., Ekici, E. The effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. Fertil-Steril, 1996, Feb., 65(2):354-347.