

**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PERİMENOPAZAL DÖNEMDE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN
MEME DENSİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. HAKAN KIRAN

DR. ABDULLAH TOK

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ/2010

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda yaptığım asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm ve bu tez çalışmasının oluşturulmasında büyük katkıları bulunan değerli hocam Doç. Dr. Hakan Kıran, Doç. Dr. Gürkan Kıran, Yrd. Doç. Dr. Ayhan Coşkun, Yrd. Doç. Dr. Deniz Cemgil Arıkan'a ve rotasyonlarımı yaptığım Genel Cerrahi ABD başkanı ve KSÜ Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. İlhami Taner Kale'ye, Üroloji ABD başkanı Doç. Dr. Sefa Resim'e, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Başkanı Yrd. Doç. Dr. Hafize Öksüz'e ve Patoloji ABD Başkanı Doç. Dr. Sevgi Bakariş'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı, Radyodiagnostik Kliniği ABD Başkanı Doç. Dr. Mürvet Yüksel'e, tezimin istatistiklerinin yapılmasında büyük katkıları olan Doç. Dr. Hasan Ekerbiçer'e ve ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan çok sevdiğim annem ve babama, tüm zorlukları birlikte aştığımız, iyi ve kötü günleri paylaştığımız ve tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve sağlık personeline, poliklinik sekreterlerimiz Şeyma Küçükkürtül'e, Rukiye Güneş'e ve Mehtap Bekmez'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdullah Tok

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
KISALTMA LİSTESİ	IV
ÖZET, ANAHTAR KELİMELEr	VI
ABSTRACT, KEYWORDS	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	X
2. GENEL BİLGİLER	XII
2.1 Epidemiyoloji-Tarihçe.....	13
2.2 Klimakterium ve Menopoz.....	15
2.3 Klimakteriumda görülen reproduktif-endokrinolijik değişiklikler.....	17
2.4 Menopozda klinik bulgu ve semptomlar.....	19
2.5 Hormon Replasman Tedavisi.....	19
2.6 Meme.....	25
2.7 Mammografi.....	37
2.8 Meme USG.....	42
3. MATERYAL METOD	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR	52

TABLolar DİZİNİ

Tablo I Yaşam süresi ve menapoz.....	10
Tablo II Menapozdaki belirtiler, görülme yılları ve oranları.....	11
Tablo III: Reprodüktif yaşta ,postmenopozal dönemde ve oofektomize kadınlarda kan hormon profilinin dağılımı.....	16
Tablo IV: Pre ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda hormon sirkülasyonundaki değişiklikler	16
Tablo V Klinik değişimlere göre hormonal profildeki farklılıklar	16
Tablo VI HRT Endikasyon ve Kontrendikasyonları	18
Tablo VII HRT' de kullanılan oral oestrojen ve dozları	20

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Meme Anatomisi.....	25
Şekil 2: Meme gelişimi üzerine hormonların etkisi.....	27
Şekil 3: Meme gelişim evreleri.....	29
Şekil 4:Mamografi çekimi.....	36
Şekil 5: Mamogram	36

KISALTMA LİSTESİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BMI: Vucut Kitle İndeksi

BRCA: Meme Kanseri Geni

C: Karbon

DES: Dietilstilbestrol

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron Sulfat

E1: Estron

E2: Estradiol

FDA: Food and Drug Administration

FSH: Folikul Stimulan Hormon

HDL: High Dansity Lipoprotein

HERS: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

KV: Kilo Voltaj

LDL: Low Dansity Lipoprotein

LH: Luteinizan Hormon

OKS: Oral Kontraseptif

mGr: Miligray

PTH: Paratiroid Hormon

SERM: Selektif Estrojen Reseptör Modölatorü

SHBG: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin

WHI: Women Healt Initiative Study

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Ortalama yaşam süresinin uzaması, kadın hayatının devrelerinden biri olan menopoza dönemini de uzatmıştır. Ülkemizde yapılan araştırmalara göre kadınlarda ortalama yaşam süresi 72 yıl olarak tespit edilmiştir. Menopoza girme yaşı ise 46-52 arasında değişmektedir.

Menopoz; Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği ve yaygın olarak kabul gören tanıma göre ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. Normal ovulatuvar siklusa mensin kesildiği döneme kadar geçen menopoz öncesi yıllar, perimenopozal geçiş yılları olarak bilinir.

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) perimenopozal ve menopozal dönemde kullanılmaktadır. HRT'nin %25'e varan oranlarda meme dansitesinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda, 17 beta estradiol + drospirenon kullanan kadınlarda bir yıllık tedavi sonrası mammografik dansite değişikliklerini incelenmiştir. Çalışmamızda hormon tedavisinde kullanılan 17 beta estradiol+drospirenon'un meme dansitesinde oluşturabilecekleri değişiklikleri incelemeyi amaçladık. Çalışma retrospektif kohort vaka kontrol çalışması olarak gerçekleştirildi. Hastalar 1 mg 17 beta estradiol+ 2 mg Drospirenon almış 40 hasta hiçbir ve tedavi almamış 40 hasta olarak 2 gruba ayrıldı.

Başlangıçta ve bir yıl sonra çekilen mammografilerde meme dansiteleri Radyoloji ABD tarafından WOLFE skorlamasına göre değerlendirildi. Grupların yaş ve BMI değerleri Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Anlamlı bir fark bulunamadı.(P 0,6 0,8)

Her iki grupta Fisher kesin X² testi ile 1 yıllık izlem süresince olgu grubunda HRT tedavisi yapılırken, kontrol grubunda tedavi verilmedi.1 yıl sonunda dansite artışı durumları fisher kesin X² testi değerlendirildi. Vaka grubunda 10 hastada dansite artışı gözlenirken (%35.7) Kontrol grubunda dansite artışı gözlenmedi.(%0.0)(P:0.001)

Anahtar kelimeler: Menapoz, Hormon Replasman Tedavisi, Mamografi, Dansite, Wolfe sınıflaması

ABSTRACT

THE EFFECT OF HORMON REPLACEMENT THERAPY ON BREAST DENSITY IN PERIMENOPAUSAL PERIOD

As the mean survival period of woman has been prolonged, menopause, one of the woman's life cycle, has been prolonged too. Due to the studies performed in our country mean life span of women has been stated as 72 years. The age of menopause ranged between 46-52 years. Due to the World Health Organisation (WHO) suggestion and widely accepted description, menopause is the loss of ovarian activity and permanently cessation of menstruation. Hormone Replacement Therapy (HRT) has been used at perimenopausal period.

It is reported that HRT is related up to 25% increase in breast density.

In our study, we evaluated the breast density changes after 1 year treatment in the women using 17 beta estradiol+drospirenon. We aimed to evaluate the changes at breast density that could be formed by 17 beta estradiol+drospirenon used for HRT. The study was a retrospective cohort case-control study. The study consisted of two groups; 40 women taking HRT (17 beta estradiol+drospirenon)(study group), and 40 women who was not taking HRT (control group).

Breast density at mammography performed at the beginning of the study and 1 year later were evaluated by Radiology Department due to the Wolfe scoring system. There was no significant difference between the groups due to age and body mass index (BMI) which was evaluated with Mann-Whitney U test (P 0,6 0,8).

Increase of breast density 1 year after was evaluated with Fisher χ^2 test. While there was increase in breast density in 10 (35.7%) women from study group, there was no increase in breast density in control group (%0.0)(P:0.001).

Key words: Menopause, Hormone Replacement Therapy, Mammography, Density, Wolfe classification.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Ortalama yaşam süresinin uzaması, kadın hayatının devrelerinden biri olan menopoz dönemini de uzatmıştır. Kadınların ortalama yaşam süreleri ülkeden ülkeye değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde bu süre ortalama 81-82 yıla kadar varmaktadır. Ülkemizde yapılan araştırmalara göre kadınlarda ortalama yaşam süresi 72 yıl olarak tespit edilmiştir. Menopoza girme yaşı ise 46-52 arasında değişmektedir.(3)

Menopoz; Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği ve yaygın olarak kabul gören tanıma göre ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. Normal ovuluar sikludan mensesin kesildiği döneme kadar geçen menopoz öncesi yıllar, perimenopozal geçiş yılları olarak bilinir. Klimakterium, daha genel ve az kesinliği olan bir terimdir. Hayatın reproduktif durumundan perimenopozal geçiş ve menopozdan postmenopozal yıllara geçiş dönemine işaret eder. Klimakterium, merdiven anlamına gelen Yunanca kökenli sözcükten gelmektedir. (3)

Menopoz, aslında retrospektif olarak tanımlanan bir kavramı vurgular. Eğer bu dönemdeki kadın 1 yıl süreyle adet görmemişse, gördüğü son adete menopoz denilir ve kadın için menopoza girmiş söylemi kullanılır. Menopoz sonrası dönemde pek çok organ ve sistemde değişiklikler olmaktadır(3).

Menopoz sonrası değişiklikler erken dönemde vazomotor değişiklikler (yüzde, boyun ve göğüste sıcak basmaları, terleme, çarpıntı, uykusuzluk), sonraki dönemde ise kemik kitle kaybı ile osteoporoz, kırık riskinde artış, kalp damar sistemi değişiklikleri ve ürogenital sistem atrofileridir(3).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) menopozal kadınların erken dönemdeki vazomotor semptomlarını hızla ortadan kaldırırken, osteoporoz görülme sıklığını azaltır. Eski yayınlar HRT' nin kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarının görülme sıklığını azalttığını ifade ederken, en son yapılan çalışmalardan Women Health Initiative (WHI) 'de östrojen-progesteron tedavisinin KVS hastalık riskini arttırabileceği bulunmuştur(3).

HRT kontrolsüz kullanıldığında birtakım riskler ortaya çıkar. Uterusu olan kadınlarda tek başına östrojen tedavisinin verilmesi endometriyum kanseri riskini arttırırken, meme dansitesindeki artış ise tek başına östrojen kullanıcılarında yaklaşık %10-20, östrojen-progesterin kullanıcılarında ise %20-35 olarak bulunmuştur. Son yapılan WHI çalışmasında 5 yıla kadar HRT almanın meme kanseri riskini az arttırdığı, 5 yıldan fazla süre kullanımda ise meme kanseri için belirgin risk artışı olduğu görülmüştür. Memede rastlanılan lezyonların ayırıcı tanısının doğru olarak yapılması olgunun prognozu yönünden çok önemlidir.

Mammografi “altın standart” bir yöntemdir ve lezyon saptama duyarlılığı %85-97 arasındadır(3).

Toplumumuzda menopoza semptomları çoğunlukla ateş basması, terleme, sıkıntı, uykusuzluk vb. vazomotor semptomlar olarak algılanmakta ve bu şikayetleri atlatan kişiler menopoza yendik diyebilmektedirler. Bu semptomlar bir buz dağının yalnızca su yüzeyinde görülen kısmıdır. Bugün menopoza çağdaş bir şekilde uğraşmaya çalışan araştırmacılar ve tedavisini yönlendiren klinisyenler osteoporoz, kalp damar hastalıkları, beyin fonksiyonları gibi su altında kalmış ciddi sağlık sorunlarıyla ilgilenmektedirler. Tüm bu yaklaşımların amacı, 40-50 yaşlarında menopoza girecek kadınlarımızı 70’li yaşlarına sağlık içinde hazırlamaktır(3).

Klimakteriumda sıklıkla izlenen azalmış ovarian foliküller ve ona bağlı gelişen östrojen kaybıyla ilişkili olan semptomlar şunlardır:

- 1- Menstruel sikluslarda düzensizlik
- 2- Vazomotor semptomlar
- 3- Ürogenital atrofi
- 4- Östrojenin uzun vadede eksikliğine bağlı sağlık problemleri; Osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar.

Sonuç olarak; menopoza getirdiği rahatsız edici birçok semptomu HRT gidermekte, osteoporozu önlemekte bu nedenle de günümüzde yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Bununla birlikte meme kanseri riskini arttırdığına dair tartışmalar halen sürmektedir. HRT’nin %25’e varan oranlarda meme dansitesinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(4).

Bu çalışmada amacımız, 17 beta estradiol + drospirenon kullanan kadınlarda bir yıllık tedavi sonrası mammografik dansite değişikliklerini incelemektir.

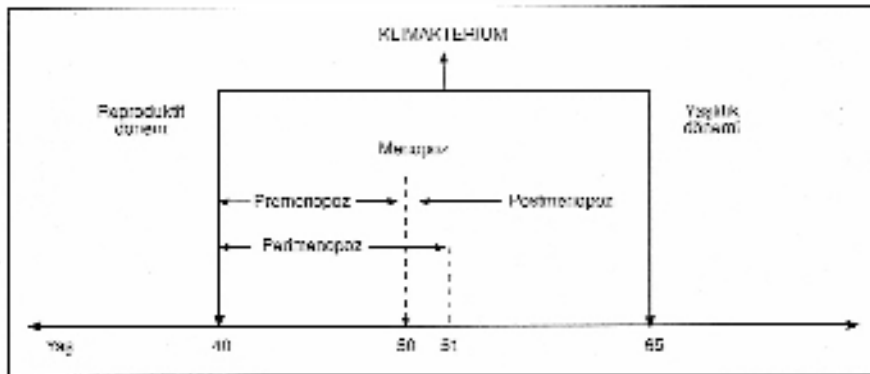
II. GENEL BİLGİLER

Klimakterium, kadın yaşamının reproduktif dönemi ile yaşlılık dönemi arasında yer alan, overdeki morfolojik ve fonksiyonel değişimlere bağlı olarak hormonal dengenin farklılaşması sonucu ortaya çıkan semptomlar ile karakterize bir geçiş dönemidir. Menopoz fonksiyon gören over follükülerinin tükenmesi sonucu adet kanamasının kesilmesi halidir. Ancak 12 aylık amenore sonucu kesin tanısı konulur. Kadın hayatının dönüm noktasıdır. Genelde menopoz yaşı ortalama 51 olup, Türk kadınının ortalama menopoz yaşı 46-52 olarak bildirilmiştir. Kendiliğinden olan menopoza doğal menopoz, overlerin çıkarılması sonucu oluşan menopoza cerrahi menopoz denir. Menopoz radyasyon ve kemoterapi sonucunda olabilir. Kromozom bozukluğu sonucu 40 yaşın altında da menopoz olabilir ki, buna prematür menopoz denir. Menopoz yaşının belirlenmesinde beslenme, yüksek irtifalarda yaşama, menarş yaşı ve parite önemli rol oynar. Doğum yapmamış kadınlarda 49 olan menopoz yaşı, multiparlarda 50 yaş civarındadır. Sık adet görenlerde 49 yaşında, 33 gün veya daha seyrek adet görenlerde 51,4 yaş civarında menopoz olur. Sigara içenlerde menopoz 1-2 yıl daha önce görülür. Menopoz genelde klimakterium diye adlandırılan, kadın yaşamının reproduktif çağı ile yaşlılık dönemi arasında yer alan, 40 ile 65 yaşları arasındaki süreyi kapsayan dönemde, bir kilometre taşıdır. DSÖ klasifikasyonuna göre klimakterium;

- 1- Premenopoz
- 2- Menopoz
- 3- Postmenopoz olmak üzere 3 bölümde incelenir.

Premenopoz menopozal geçiş dönemini ifade eder. Bu dönem ilk menopoz semptomlarının görüldüğü klimakterium başlangıcından, son adet zamanına kadar devam eder. Genelde premenopoz 40 yaşlarında başlar. Menopoz, son adet kanamasını ifade eder. Postmenopoz ise, menopoz ile başlar ve menopozdan sonraki 1 yıllık süreyi kapsar.

Tablo I. Yaşam süresi ve menopoz



Menopoz yaklaşık 40 yaş civarında ovulasyon frekansının azalması ile başlar ve menopozdan sonra belli bir süreyi de içine alarak yaşlılık dönemi kabul edilen 65 yaş sınırına kadar devam eder. Eski Yunanca'daki men (ay) ve pausis (sonlanma) kelimelerinden köken almaktadır. Klimakterium içerisinde bir nokta olarak kabul edilir ve son adet kanamasından sonra ortalama 1 yıl geçmesi menopoz tanısı için yeterlidir. Menopoz belli bir anda gerçekleşmekle birlikte bu olaya kadar olan 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. Adet görmekte olan bir kadının overlerinin herhangi bir nedenle çıkarılması ile oluşan menopoza cerrahi menopoz denir. Cerrahi menopoz hormonal dinamikleri dramatik olarak etkiler. 5-10 yılda progresif geçiş olmaksızın overyan östrojen, progesteron ve androjenlerin eksikliğiyle vücut akut(48 saat sonra) olarak karşılaşır.

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 osteoporozla bağlı patolojiler geç dönemde ortaya çıkmaktadır.

Tablo 2: Menopozdaki Belirtiler, Görülme Yılları ve Oranları (2)

Görülme Yılı	Belirti	Oranı(%)
-2 ile +5	Vazomotor belirtiler	60 – 70
+1 ile +2	Psikolojik belirtiler	60 – 70
+5	Vajinal 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

2.1) Epidemiyoloji ve tarihçe

Günümüzde yapılan sayımlara göre dünyada 6 milyar insan yaşamaktadır. Ülke ve bölgelere göre değişmesine rağmen, varsayımlara dayanan bir hesapla bu nüfusun yarısını erkekler ve yarısını da kadınlar oluşturmaktadır. Tıp tarihine bakıldığında menopozlu kadınların sayısının artması tıpta menopoz fizyopatolojisi, tedavisi ve kanserle ilişkisi üzerinde çalışmaları arttırmıştır. Hipokrat kadındaki menopoz semptomlarının (sıkıntı, baş ağrısı, çarpıntı) belli bir yaştan sonra, uterusun yer değiştirmesine bağlı olarak kalbine ve kafasına yaptığı baskılar sonucu ortaya çıktığını ileri sürmüştür (3).

Bilindiği gibi rönesanstan sonra bilimsel olarak tıp gelişmeye başlamıştır. Bu devirlerden sonra otopsi yapılabilmiş, insan organlarının özellikleri saptanmaya başlanmıştır. Menopoz konusuna gelince; ancak 19. asırda modern tıp açısından en çok Fransız tıp araştırmacılarının bu konuyu fizyolojik de olsa bir olay olarak nitelendirmeleri 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. Tıbbın pozitif bilimsel olay olarak nitelenmeye başlaması 17.-18. asırlara rastlamaktadır. Eldeki bilgilere göre ilk defa Fothergill İngiltere'de 1776'da "Medical Observations and Inquiries" adlı dergide kadın yaşlanınca ortaya çıkan adetten kesilmeyi ele almış ve hatta çözümünü değerlendirme açısından tartışmaya açmıştır (1).

Paris'te Gardanne (1816) menopozu çeşitli yönleri ile ele almış, bu konudaki gözlemlerini bir kitapta toplamıştır (1). Bu araştırmacı bir bakıma menstruasyonun kesilmesi anlamına gelen "La Menespausie" deyimini ortaya atan ilk kişidir. Daha sonra da asıl eski Yunanca'dan gelen bu iki kelime "men" ve "pause" (adet kesilmesi /ay – kesilmesi) kadınların bu devrelerini ifade eden deyim olarak günümüze kadar gelmiştir. Gardanne'nin yayınlarına göre menopoz sadece dünyada değil, tıpta ilerlemiş Avrupa'da dahi adet kesilmesi olarak yorumlanmaktaydı. Öte yandan, menopozda olan değişikliklerin kadınlarca çeşitli devrelerde farklı hissedilmesi nedeniyle bu devrelere eski Yunanca'dan gelen bir başka kelime ile klimakterium (merdiven) adı verilmiştir. Bu deyim Avrupalı tıbbında hem kadınlar hem de erkekler için 18. asırda kullanılmaya başlandığını görüyoruz. Anlaşıldığı gibi, o devirde erkeklerin de belli bir yaşta klimakterium sürecine girdiği kabul edilmiştir. Aslında bu inanış günümüze kadar gelmiş denilebilir. Ancak yine o devirlerdeki bilgiye göre kadında klimakteriumun başlaması demek, Fransız araştırmacılara göre, kadının kritik bir yaşa girdiğinin kabulü anlamına gelmekteydi. Buna karşılık, İngiliz tıbbında ise kadının artık bir nevi değişme çağına girdiğini ifade etmek için klimakterium deyiminin kullanıldığını görmekteyiz.

Bu düşünceleri o zamanki tıp kitaplarından anlamak mümkündür (1). 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 (3). Tilt 1857'de İngiltere'de ilk defa 500 klimakterik kadını gözlemlemiş, bu kadınların sıkıntılarının ciddiyetini ortaya koyarak onların rahat etmeleri için sedatif verilmesini önermiştir. Hatta, o devirde menopozun 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 menopozda atılmayan kirli maddeler içeren kanın, menopoz sıkıntılarının neden olduğuna dair teoriye itiraz etmiş, bu

dönemde asıl nedenin nörolojik değişiklikler olduğunu ileri sürmüştür (1). Semptomları açıklamak bakımından bu devirdeki başka bir teori de menopozda organların konjesyona uğramasıdır. Tilt asıl nörolojik değişikliğe overin nörolojik fonksiyonunun neden olduğunu ileri sürmüştür (1).

Fraenkel Almanya'da 1903 yılında menopoz hakkında çok ciddi araştırmalar yapan bir klinisyendi. 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 yine bu hayvanlara verdiğinde başarı elde etmiş, aynı şekilde inek, koyun veya domuzlardan elde ettiği ekstreleri kadınlara verdiğinde şikâyetlerin ortadan kaybolduğunu ileri sürmüştür (1).

1923 yılında Ailen ile Doisy, sağlıklı dişi farelerde foliküllerden elde ettikleri ve adına folikülün dedikleri sıvının kastre dişi farelere verildiğinde, österus meydana getirdiğini bildirdiler(1). Östrojen kelimesi, hayvanlarda österus halini meydana getirmesinden esinlenilerek tıp lügatına girmiştir. Ancak, overden elde edilen ekstrelerin östrojen tedavisi amacıyla kullanılmasına daha önce başlandığını görmekteyiz. Çok enteresan bir şekilde 1893'te kastrasyona bağlı psikozlarda tedavi amacı ile over ekstreleri kullanımı önerilmiştir. (1).

2.2) Klimakterium ve menopoz

Geçen yüz yılda tıp alanında, halk sağlığında ve insanların refah düzeyinde kaydedilen gelişmelere paralel olarak kadınların yaşam beklentileri de artmıştır. Günümüzün kadını, ömrünün yaklaşık olarak 1/3'ünü klimakterium ve sonrası dönemde geçirmektedir. Bu bakımdan bu döneme ait sağlık sorunları giderek büyük önem kazanmaktadır. Kadında seks hormonlarının üretiminin gerilemesi ve buna bağlı olarak üreme fonksiyonlarının sona ermesi ile karakterize olan bu dönem, kendine has bir dizi şikâyetlerin yanı sıra, uzun dönemde ciddi hastalıklara neden olabilecek patolojik değişiklikleri de beraberinde getirmektedir (4,5,6).

Menopoz, klimakterium içerisinde bir nokta olarak kabul edilen ve en son adet kanamasından ortalama bir yıl geçmesinden sonraki dönemin adıdır. Klimakterium ise kadın yaşamının reproduktif dönemi ile yaşlılık dönemi arasında yer alan, overdeki morfolojik ve fonksiyonel değişimlere bağlı olarak hormonal dengenin farklılaşması sonucu ortaya çıkan semptomlar ile karakterize bir geçiş dönemidir. Yaklaşık 40 yaş civarında ovülasyon frekansının azalması ile başlar ve menopozdan sonra belli bir süreyi de içine alarak yaşlılık dönemi kabul edilen 65 yaş sınırına kadar devam eder. Sırasıyla adet düzensizlikleri, menopoz, sistemik değişimler, ilerleyici doku atrofileri ve yaşlanma şeklinde seyreder. DSÖ'nün sınıflamasına göre başlıca üç bölüm altında incelenir (7):

1. Premenopoz: Overde yetmezlik başladıktan sonra menopoza kadar geçen süredir.
2. Perimenopoz: En son adet kanaması üzerinden 1 yıl geçene kadar olan süredir.
3. Postmenopoz: Menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen süredir.

Yaşı ne olursa olsun, adet görmekte olan bir kadının herhangi bir nedenle over fonksiyonları durdurulursa, iatrojenik menopozdan bahsedilir. Bu olay cerrahi menopoz, radyasyona bağlı over fonksiyonlarında kalıcı şekilde kayıp veya kemoterapi uygulamalarında meydana gelen reversibl ya da irreversibl kayıp şeklinde olabilir. Doğal menopozların % 1 - 4 kadarı 40 yaşın altında ortaya çıkar. Erken menopoz ya da prematür over yetmezliği adı verilen bu durumun etiolojisi hakkında henüz kesin bir sonuca varılmamakla birlikte, genetik olarak X kromozomundaki delesyonlar sorumlu tutulmaktadır (4,5).

Klimakterium döneminde görülen olayların temelinde reproduktif dokuların yaşa bağlı olarak yaşlanması yer almaktadır. Overlerde görülen atrofi nedeniyle foliküllerin sayısında azalma ortaya çıkar. Ergenlik döneminde yaklaşık 500.000 kadar folikül atreziye uğrar. İlk ve son ovülasyon arasındaki dönemde yalnızca 500 kadar oosit olgunlaşma olanağı bulabilir. Ancak menopozal dönemde foliküllerin atreziye uğrama hızı giderek artar. Özellikle sigara kullanan kadınlarda dokularda ortaya çıkan beslenme bozukluğu nedeniyle overlerde atrezi gelişiminin daha erken dönemde ortaya çıktığı gözlenmektedir (4,5,6).

Menopozla ilgili özelliklerin hangi olaylardan etkilendiği daima araştırma konusu olmuş ve olmaktadır. Ortaya pek çok teori atılmış olmasına karşılık bunların kesin olduğuna dair görüş birliği yoktur.(7,8,9) Menopoza etki eden faktörler aşağıda sıralanmıştır:

- Over kanlanması bozulduğundan histerektomi geçirmiş kadınlarda da erken menopoza rastlanır.
- Şişman kadınlarda menopoz semptomları daha az görülür.
- Bekâr kadınlarda daha erken menopoz olur.
- Çalışan kadınlarda daha erken menopoz olur.
- Sosyoekonomik düzeyi yüksek kadınlarda menopoz geç gelişir.
- Sigara menopoz yaşını öne alır.
- Yüksek rakımda yaşayan kadınlarda menopoz 1 – 2 yıl erken olur.
- Yaşam tarzı, eğitim düzeyi, ırk, parite, boy, spor yapma, eşinin mesleği menopoz yaşını etkilememektedir.
- Beslenme alışkanlıkları menopoz yaşında etkili olabilir. Vegeteryan kadınların daha erken menopoza girdikleri konusunda güçlü deliller vardır.

2.3) Klimakteriumda görülen reproduktif ve endokrinolojik değişiklikler

Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenindeki değişimler perimenopoza ilişkin menstrüel düzensizlikten sorumludur. Bugünkü bilgilerimize göre overler gittikçe yaşlandığı için overin epitel elemanlarından kaynaklanan steroid yapımında azalma başlar. Östrojen üretiminin azalması hipotalamustaki negatif feed-back mekanizmayı etkiler ve sonuçta zaman içinde önce FSH, daha sonra da LH yükselir. FSH yükselmesine bağlı follüküler faz kısalır, daha sonra overlerde FSH'a direnç artar ve follüküler faz uzar (9,10). Östrojen düzeyinin düşmesiyle LH piki ve dolayısıyla ovulasyon olamaz. Anovulatuvar sikluslar artar, oligomenore gelişir veya düzensiz kanamalar ortaya çıkar (Disfonksiyonel uterus kanamaları). Östrojenin daha da düşmesi ile menstürasyon kesilir ve postmenopozal dönem başlar (11).

Perimenopozal yıllar, menstrual kanamanın devam etmesine rağmen FSH'ın postmenopozal seviyelere (20 IU/L) çıktığı ve LH'nin normal sınırlar içinde kaldığı dönemdir. Nadir olarak corpus luteum formasyonu ve fonksiyonu devam eder, bu nedenle perimenopozal bir kadında >20 IU/L FSH ve >30 IU/L LH seviyeleri görülene kadar sürpriz bir gebelik gelişebilir. FSH'ın bir diğer etkisi de over kaynaklı bazı nonsteroid maddelerin sentezini sağlamaktır. Bunların içinde en önemlilerinden biri, İnhibin B adı verilen peptid hormondur ve FSH'ın salınımını inhibe edici özelliğe sahiptir (12). Overde üretilen östrojen ile birlikte negatif feed-backte rol oynayan İnhibin B, over fonksiyonlarının belirteçlerinden biridir. FSH yükselmesi gerçekte östrojen kadar, İnhibin B düzeyindeki azalmaya da bağlıdır. Yaş ilerledikçe FSH'ın yanısıra LH seviyelerinde de artış başlar ve 3 yıl içinde 3 kat artar.

Menopoz döneminde 40 IU/L' nin üzerine çıkan serum FSH ve LH değerleri, menopozdan 1-3 yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaşır(13). LH'daki artışın FSH düzeylerindeki artıştan (10-20 kat) daha az olmasının nedeni LH'nin yarı ömrünün (30 dakika) FSH'tan kısa olması (4 saat) ve LH'nin çok daha hızlı yıkılmasıdır (14). FSH ve LH değerleri daha sonra yavaş yavaş azalarak yaşlılıkta en alt düzeylere inerler. Yarılanma ömrü daha uzun olan FSH, hem LH'dan sonra azalmaya başlar, hem de ölçümlerde LH'dan hafifçe yüksek bulunur.

Kırk yaşlarında kadınlarda anovulatuvar sikluslar artmakta ve buna bağlı olarak da siklus süresi uzamaktadır. Luteal fazın uzunluğu 14 gün olmaya devam ederken, sıklıkla follüküler faz uzar. Bu uzama, gonadotropine duyarlı follüküllerin miktarının azalmasına bağlıdır. Her siklusta gelişmekte olan follükül sayısı azalmaktadır (13).

Tablo 3: Reprodüktif Yaşta, Postmenopozal Dönemde ve Ooforektomize Kadınlardaki Kan Hormon Profiline Değerlendirilmesi

	Reprodüktif yaş	Postmenopozal yaş	Ooforektomize
Androstenedion	2-3 mg/gün	0,5-1,5 mg/gün	0,4-1,2 mg/gün
Dehidroepiandrosteron	6-8	1,5-4,0	1,5-4,0
DHEA-S	8-16	4-9	4-9
Testosterone	0,2-0,25	0,05-0,18	0,02-0,12
Estrojen	0,350	0,045	0,045

Menopoz öncesi bu dönem 2-8 yıl arasında değişmektedir (14). Klimakteriumda folliküler fazın süresi, menstrüel siklus uzunluğunu etkileyen ana faktördür (16). Menstrüel siklustaki değişiklikler FSH seviyesinde artma, İnhibin seviyesinde azalma ile birlikte, E2 ve LH düzeylerinde değişiklik olmaması ile karakterizedir (12,17).

Tablo 4: Premenopozal ve Postmenopozal Dönemdeki Kadınların Hormon Sirkülasyonundaki Değişimler

	Premenopoz	Postmenopoz
Östradiol	40-400 pg/ml	10-20 pg/ml
Östron	30-200 pg/ml	30-70 pg/ml
Testosterone	20-80 ng/dl	15-70 ng/dl
Androstenedion	60-300 ng/dl	30-150 ng/dl

Menopoz öncesi E2 seviyesi folliküler büyüme ve gelişme devam ettikçe normal sınırlarda kalmaktadır. Premenopozal dönemde, FSH seviyesi yükselirken (30 mIU/ml'den fazla) LH seviyeleri normal sınırlarda kalmaktadır. 100 mIU/ml üstündeki FSH değerleri hemen daima folliküler tükenmeyi gösterir. Serum gonadotropin düzeyi ooforektomi sonrası hızla yükselir ve yaklaşık 1 ay sonra menopoz düzeylerine iner. Menopoz sonrası serum östradiol seviyesi 10-20 pg/ml'dir. Bunun çoğu periferik dönüşümden kaynaklanmaktadır (10.11.17). Serum östron seviyesi ise postmenopozal dönemde 30-70 pg/ml'dir. Günlük 45 µg'lık östrojen üretiminin büyük çoğunluğu periferde androstenediondan dönüşüme bağlıdır

Tablo 5: Klinik Değişimlere Göre Hormonal Profildeki Farklılıklar

	E2	E1	T	A	DHEA
Doğal menopoz	↓	↑	→	→	↓
Cerrahi menopoz	↓	↑	↓	↓	↓
Doğal menopoz + ooforektomi	↓	↑	↓	↓	↓
Doğal menopoz + sürrenal yetmezlik	↓	→	↓↓	↓↓	↓↓↓
Cerrahi menopoz + sürrenal yetmezlik	↓	→	↓↓	↓↓	↓↓↓

2.4) Menopozda görülen klinik bulgu ve semptomlar

Menopoz; normal fizyolojik bir durum olmakla birlikte değişik semptomların görüldüğü bir tablo olarak karşımıza çıkar. Semptomlar her ne kadar menopozdan hemen önce veya sonraki ilk bir yılda daha belirgin olsa da zamanı ve sıklığı değişebilir(28,29). Menopozda 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 osteoporozla bağlı patolojiler geç dönemde ortaya çıkmaktadır (30-33). Stotlana ve Smith, menopozdaki değişiklikleri üç ana grupta toplamıştır.

- 1) Biyolojik (östrojen azlığına bağlı) değişiklik yada semptomlar olan vazomotor semptomlar (sıcak basmaları, gece terlemeleri), endokrin ve metabolik değişiklikler (deri- meme atrofisi, osteoporoz, senil vajinit, dispareni, sık idrara çıkma, hirsutizm)
- 2) Psikolojik semptom ya da bulgular (depresyon, irritabilite, duygu durum değişiklikleri, uyku bozuklukları, kaygı)
- 3) Sosyal sorunlar (aile içi zorlamalar, çekiciliğin ve kadınlığın azaldığı düşüncesi, değersizlik duygusu, aile dışı zorlamalar, çevrenin kültürel tutumu) (34).

2.5) Hormon replasman tedavisi

Günümüzde modern menopoz tedavisinin amacı, yukarıdaki semptomları en az yan etki ile giderebilecek tedavi modellerini geliştirmektir. Ancak HRT konusunda halen süregelen tartışmalar mevcuttur. Bu nedenle HRT değişik ülkelerde hatta ülkelerin farklı coğrafi bölgelerinde değişik kullanım hızlarına sahiptir ve HRT kullanım oranı %3-32 arasında değişiklik göstermektedir (113). HRT 'nin kardiovasküler hastalıkları azaltmada osteoporozu önlemede, genitoüriner sistemi iyileştirmede ve olgunun vazomotor dengesizliğini kontrol ederek emosyonel durumunu rahatlatmadaki etkinliği kabul edilmekle birlikte, her menopoz olgusunun tedavi edilip edilmeyeceği tartışmaları halen sürmektedir. Gerekliliği konusunda yeterli bilgi verilmeyen toplumlarda HRT kullanımında yarıda bırakma eğilimi görülmektedir. Bazı araştırmalara göre olguların %40'ı HRT'yi 8 ay içinde, 2/3'ü ise 1 yıl içinde bırakmaktadır. (114).

TABLO:6 HRT nin kesin ve göreceli kontrendikasyonları

KESİN KONTRENDİKASYONLAR	GÖRECELİ KONTR ENDİKASYONLAR
Myokard Enfarktüsü	İskemik kalp hastalığı
Geçici iskemik atak	Hipertansiyon
Akut karaciğer hastalığı	Kronik karaciğer hastalığı
Geçirilmiş serebrovasküler olay	Safra kesesi hastalıkları
Östrojen bağımlı tümörler	Diabetes mellitus
Meme kanseri	Hiperlipemi
Endometriyum kanseri	Migren
Tromboemboli	

Menopozun kısa dönemli etkileri arasında vazomotor instabilite ve psikolojik semptomlar; orta dönemli etkilerinde ise ürogenital atrofi söz konusudur. Uzun dönemli sonuçları arasında ise artmış koroner kalp hastalığı, osteoporoz ve muhtemelen Alzheimer hastalığı da bulunmaktadır. Menopoz semptomlarının tedavisinde bireysel olarak riskleri ve faydaları tartılarak HRT yapılabilir. Erken menopoza giren kadınlar, yüksek osteoporoz riski taşıyanlar ve menopozal semptomu olan hastalar HRT alabilirler. HRT’ de amaç mevcut subjektif şikayetlerin kaldırılmasının yanında, koroner kalp hastalığı ve osteoporozla bağlı kırık riskinin azaltılmasıdır. HRT’ nin önemli yararlarının yanında, özellikle meme ve endometriyumla ilişkili bazı olumsuzlukları da vardır. Tedaviye alınan kadınların %50’si tedaviyi ilk yıl sonunda bırakmaktadır (115.116). HRT bırakılmasının en büyük nedeni ise kanser korkusudur (117).

Postmenoposal HRT’ de kullanılan ilaçlar

Östrojenler

Doğal Östrojenler

Östron, östradiol, östriol, katekol östrojenler, konjuge östrojenler (östron, ekilin, 17-alfadihidroekilin), mikronize östrojen (mikronize östradiol).

Sentetik östrojenler

Oral olarak aktif steroidler:

Etinil östradiol, mestranol, östriol dihemisüksinat, östriol, 3-siklopentil eter

Enjektabl steroidler:

Östradiol benzoat, östradiol dipropionat, östradiol valerat

Steroid olmayan östrojen etkisi yapanlar

Stilbenler (DES), klomifen, siklofenil

Oral östrojenler

Doğal östradiol, gastrointestinal sistemde süratle inaktive edildiğinden oral olarak kullanılmamaktadır. Onyedinci karbon atomuna etinil grubunun eklenmesiyle elde edilen 17-beta östradiol suda çözünmekte ve yüksek oranda emilmektedir. Bu şekilde elde edilen mikronize östradiol preparatlarının ortalama dozu 1 mg/gündür. Bu dozla sağlanan serum östradiol düzeyi ise 40-100 pg/ml'dir. Oral alımdan sonra portal sistemdeki östrojen konsantrasyonu periferdekinden dört-beş kat daha yüksektir.

Oral östrojen kullanımının avantajları; geniş seçeneğe sahip olması, HDL ve HDL2 kolesterol düzeylerini arttırması, lipoprotein (a), LDL ve total kolesterol düzeylerini düşürmesi, kullanım kolaylığı ve ucuz olmasıdır. Dezavantajları ise serum östriol/ östron oranının düşük olması, her gün ilaç kullanımı, absorpsiyon farklılığının bulunması, yüksek dozlara gereksinim olması, karaciğerde protein sentezini değiştirmesi, trigliserid düzeylerini arttırması, faktör VII düzeylerini arttırması, safra kolesterol saturasyon indeksini etkileyerek safra taşı oluşumunda artışa neden olmasıdır.

Oral sentetik östrojenler (etinil östradiol, mestranol v.s.) metabolik yan etkileri ve uzun yarılanma ömürlerinden dolayı, postmenopozal HRT'de kullanılmamaktadır. Oral östrojenle ilgili 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 yitirmiştir. Çünkü östrojen belirli lokalizasyonlardaki (örneğin; koroner arter, karotis ve serebral arterler gibi) damarların duvarında daha belirgin olmak üzere, karaciğere bağlı olmaksızın, antioksidan özelliği ile periferik lipoprotein metabolizmasını etkilemekte ve bu bölgelerde antiaterojenik özellik göstermektedir.

HRT'de kullanılan ideal östrojen dozu normal menstrual siklusun erken folliküler fazındaki E2 konsantrasyonuna ulaşacak şekilde 40-60 pg/ml arasında olmalıdır.

TABLO 7 HRT’de kullanılan oral östrojen ve dozları

Oral kullanılan östrojenler	Dozu (mg)
Konjuge Ekin Östrojen	0,625-1,25
E2 valerat	1-2
Östradiol(17-beta)	2
Piperazin östron sulfat	1,5
Östriol	1
Karışık östrojenler	E1: 1,4 E2:0,6 E3:0,27

Transdermal Östrojenler

Transdermal östrojenler etanol içeren bir jel içerisinde ve çözünmüş olarak rezervuarlarında bulunurlar. Günde 25, 50, 100 mikrogram E2 emilimine uygun bu sistemlerde ciltten emilim sonrasında cilt damarlarına, ardından kardiovaskuler sisteme ve takiben sirkülasyona ulaşan E2 hepatik ilk geçiş etkisini göstermektedir. Transdermal östrojen vazomotor semptomlar, kardiovaskuler semptomlar ve kemik metabolizması üzerine oral kullanım kadar etkindir.

Transdermal östrojenlerin lipid metabolizmasına olan iyileştirici etkileri oral östrojen kadar etkin bulunmamakla birlikte, bilier saturasyon indeksini değiştirmediklerinden dolayı safra taşı oluşumuna neden olmazlar (3).

Transvaginal Östrojenler

Vaginal östrojen, vagen epitelinden emilerek sistemik dolaşıma ulaşır. Düşük dozda vaginal östrojenler, yalnız vaginal mukozada iyileştirici etki yaparak ürogenital atrofilerde hızla düzelmeye sağlar. Sistemik etki göstermeyebilir. Vaginal tabletler hidrofilik bir matris içinde 25 mikrogram mikronize 17-beta E2 ihtiva eder.

Perkutanöz Östrojenler

Perkutaneal östrojen uygulamalarında hidroalkalik jel yapıları içinde günlük ortalama 1,5- 3 mg dozlarında 17-beta E2 kullanılmaktadır. Perkutaneal östrojen alt abdomen, kol ya da omuz sahalarına sürülerek uygulanmaktadır. Östrojen klimakterik semptomlara, vagina sitolojisine ve kemik rezorbsiyonuna olumlu etkilere sahiptir.

Subkutan Östrojen Preparatları

20- 50- 100 mg östradiol içeren ve cilt altına yerleştirilen implantlardır. Altı ay süreyle yerinde tutulur, çünkü etkinlikleri uygulamanın üç ile altı ayları arasında görülür ve daha sonra süratle geriler. Karaciğerden ilk geçiş etkisi göstermeden sistemik dolaşıma geçerler.

İntranazal Spreyler Ve Dil Altı Östrojenler

Nazal östrojen uygulamaları için günde bir iki doz 200- 300 mg'lık E2 spreyleri kullanılmaktadır. Uygulamadan sonra serum E2 düzeyleri hızla yükselip kısa sürede değerler normale düşmektedir. Dil altı östrojen uygulamalarında serum östrojen düzeyi en yüksek seviyesine yaklaşık bir saat içerisinde ulaşır.

Progesteronlar

Karaciğerdeki östrojen reseptör sayısını azaltırlar. Hücre içinde 17-OH steroid dehidrogenaz, sulfataz, sulfotransferaz ve aromataz enzimlerini aktive ederek, östradiolun daha az etkili formu olan östrona dönüşümünü hızlandırırlar ve sonuçta hücrenin mitotik aktivitesini azaltırlar. Özellikle bu etkileri nedeniyle, endometriumda antiöstrojenik etki gösterirler.

Östrojenin neden olacağı endometrium hiperplazisini engellemek amacıyla, histerektomi geçirmiş ancak overlerinde endometrioid kistleri olan kadınlarda ve endometrium kanseri sonrası tedavide kullanılır. Postmenopozal HRT'de endometrium üzerine etkinliği daha fazla olan progestagenler kullanılmaktadır. Progestagenler, progesteron reseptörlerine bağlanabilme yeteneğine sahip ve onun biyolojik aktivitesini gösterebilen sensitif bileşiklerdir. Günümüzde kullanılan formları şu şekilde sınıflandırılabilir:

Pregnan Grubu:

Medroksi progesteron asetat

Megestrol asetat

Klormodion asetat

Siproteron asetat

Estran Grubu:

(19 C'lu)

Noretindron

Noretindron asetat

Noretinodiel

Etinodiol diasetat

Gonan Grubu:

(19 C'lu)

Levanorgestrel

Desogestrel

Norgestimate

Gestodine

Oral yoldan alınan progesteronların lipid metabolizmasına negatif etkileri vardır. Androjenik etkiler testosteron türevlerine oranla daha az olduğu için, 21 Karbonlu (C) progesteronlar daha yaygın kullanılmaktadır. 19 C'lu progesteronların endometriumda sekretuar değişiklik yapabilme özellikleri daha fazladır. Daha önce progesteronun meme dokusunda da antiöstrojenik etki yaparak olası meme kanser riskini azalttığı düşünülmekte idi. Günümüzde bu konu henüz kesinliğe kavuşmamış olup son yıllarda yapılan bazı çalışmalar östrojenle birlikte progesteron kullanıldığı zaman meme kanseri gelişme oranının arttığını göstermektedir.

Androjenler

Östrojen tedavisine rağmen bazı menopoz semptomlarının devam ettiği görülür. Bu olgularda tedaviye androjenli preparatlar eklenmesi yarar sağlayabilir. ABD'de oral, depo enjektabl ve subkutan implant formları en yaygın kullanılan testosteron preparatlarıdır. Bu preparatların büyük çoğunluğunda testosteron, östrojen ile kombine edilmiştir. Androjen tedavisi, somatik ve psikolojik semptomları gidermede ve optimal seksüel fonksiyonların sağlanmasında kullanılabilir.

Tibolon

Tibolon, 19-Nortestosteron türevidir ve sistemik dolaşıma katıldıktan sonra metabolitlerine ayrılmaktadır. Ana bileşik ve metabolitleri hedef organ üzerinde zayıf östrojenik, zayıf gestagenik ve çok zayıf androjenik etki gösterir. Oral verilim sonrası plazmada birbuçuk-dört saat sonra pik yapar, feçesle atılır. Yarılanma ömrü 45 saat kadardır. Tibolon ve metabolitleri enterohepatik dolaşıma katılmaz.

25 mg/gun'luk dozlarında kullanılan tibolon postmenopozal olgularda vazomotor semptomların düzeltilmesinde ve özellikle libidonun arttırılmasında etkin bulunmuştur.

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Antiöstrojenler, özellikle parsiyel agonistik etkileriyle östrojenin etkilerini ortadan kaldıran bileşiklerdir. Raloksifen, SERM ailesinin benzotiofen grubuna dahil olan bir tamoksifen analogudur. Raloksifen de tamoksifen gibi belirgin doku spesifik etki özelliği taşımaktadır. Lipid metabolizması ve iskelet sistemi üzerinde östrojen benzeri, meme ve

endometrium üzerinde ise östrojen karşıtı etki göstermektedir. Raloksifenin özellikle östrojen veya progesteron reseptörü pozitif olan meme kanserli olguların insidansını azalttığı, ancak reseptör negatif tümörlerin insidansını değiştirmedeği düşünülmektedir.

Raloksifen'in yan etkileri; ateş basması, bacaklarda kramp ve en önemlisi venöz tromboemboli riskinin artışıdır. Raloksifen özellikle hiperlipidemisi olan veya meme kanseri riski taşıyan kadınlarda ilk tercih olabilir.

Postmenopozal HRT'de diğer tedaviler

Fitoöstrojenler

17- beta östradiol ve selektif östrojen reseptör modulatorlerine benzerler. Etkileri 17- beta östrojenlerden 1000 kat daha zayıf olmasına rağmen potansiyel olarak fitoöstrojenler, östrojenin hem agonisti hem de antagonisti gibi davranırlar.

Üç ana fitoöstrojen tipi vardır:

1) Isoflavin (potansiyel olarak soyada bulunur)

Genistein

Daidzein

2) Lignanlar (keten tohumunda bulunur)

Enterodiol

Enterolaktan

3) Kumenstanlar

Kalsitonin

Bifosfonatlar

D Vitamini

Kalsiyum

Florid

Bellergal

Alfa Adrenarjik Agonistler

2.6)Meme

Embriyoloji

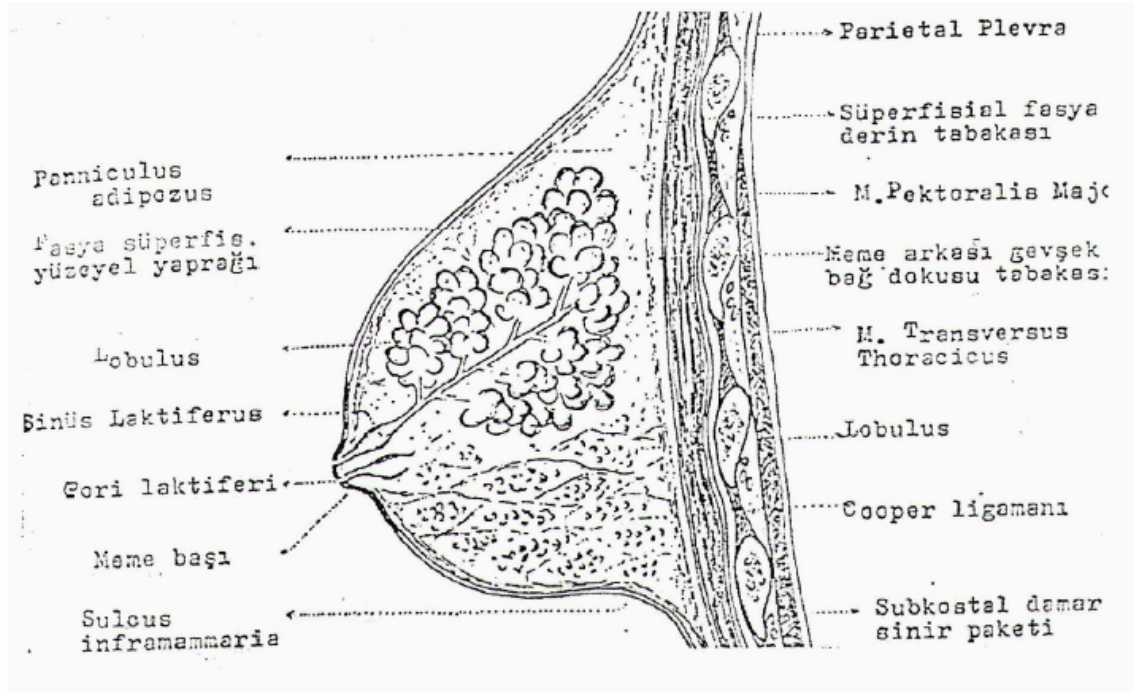
Memenin şekillenmesi tüm embriyonik ve fetal hayat süresince devam eder. Embriyonal hayatın 5. haftasında, embriyonun üzerinde, aksilladan inguinal bölgeye doğru bir çizgi şeklinde uzanan ektodermal bir kalınlaşma olur (87). Süt çizgisi olarak isimlendirilen bu oluşumun, pektoral bölgedeki kısmı hariç, alt 2/3'si, embriyonal hayatın 9.haftasında atrofiye uğrayarak kaybolur. Süt çizgisinin pektoral bölgedeki üst 1/3'lik parçasının orta kısmı daha belirgin bir şekil alarak memenin ilk taslağını oluşturur. Bu pektoral ektodermal kalınlaşma bir taraftan gelişmesine devam ederken, diğer taraftan da derine doğru, göğüs duvarı mezenkimine invajine olur ve epitelyal tomurcuklar gelişir.

Sayıları yaklaşık 15-25 kadar olan bu sekonder solid yapılar, fetal hayatın dördüncü ayında oluşan ve yüzeyden derine doğru radier bir şekilde dağılan uzantılardır. Gebeliğin son üç ayında plasentaya ait seks hormonları fetal dolaşıma girerler ve bu dallanmış epitelyal dokuların kanalize olmasını sağlarlar. Bunlar memenin ana duktal sistemini oluştururlar (87). Zamanla bunların da sekonder olarak dallanması sonucu küçük duktus ve asiniler ortaya çıkar. Doğuma yakın ana kanallar ile bunların büyük dallarının geliştiği gözlenir. Parankimal diferansiyasyon gebeliğin 32 ile 40. haftaları arasında lobüler-alveoler yapıların gelişmesiyle oluşur. Ayrıca meme glandı kitlesinde dört misli bir artış olur ve meme başı areola kompleksi gelişir. Meme başı ve areola geç fetal gelişim sırasında oluşurlar. Meme çukuru ilk olarak 12. haftada ortaya çıkar. Pigmente areola 20-24. haftada görülür, ama gerçek meme başı perinatal periyodun sonuna kadar yoktur ve doğumda da sıklıkla invertedir.

Yeni doğanda, uyarılan meme dokusu kolostral süt salgılar ve bu salgı meme başının sıkılmasıyla 4 ile 7 gün kadar gelebilir. Yeni doğanda plasental hormonların ortadan kalkmasından sonra, memenin involüsyonu sonucu 3-4 hafta içinde kolostral sekresyon kesilir. Erken çocukluk döneminde, uç veziküller tekrar kanalize olurlar, ek büyüme ve dallanmalar ile birlikte duktal yapılar gelişir. Bundan sonra puberteye kadar, gelişim yönünden pek az değişiklik olur. Kadın ve erkek memeleri arasında büyüklük ve mikroskopik yapı bakımından bir fark yoktur. Puberte ile birlikte meme bezlerine ait elemanların, bağ ve yağ dokularının artmasıyla kadın memesi gelişmeye başlar. Memenin duktal sisteminin dallanmasında belirgin bir artış görülür. Puberteye kadar belli belirsiz ayırd edilebilen meme ucu ve areolada da önemli değişiklikler oluşur.

Meme Anatomisi; Erişkin memesi 2.-6. kaburgalar arasında, sternum kenarından midaksiller çizgiye doğru uzanır. Memenin yukarı-aşağı çapı ortalama 10-12 cm. ve santral bölgede maksimum kalınlığı yaklaşık 5-7 cm'dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gr. ve laktasyonda ise 400-500 gr. kadardır. Meme üç ana yapıdan oluşur; cilt, cilt altı doku ve meme dokusu. Meme parankimi meme başında radial olarak uzanım gösteren 15-20

segmentten oluşur. Her segmenti drene eden toplayıcı kanallar ve 5-8 mm. çapında subareolar laktifer sinusler vardır. Sayıları 5 ile 10 arasında değişen majör toplayıcı süt kanalı meme başına açılır. Her kanal 20-40 lobülden oluşan bir lobu drene eder. Her lobül de 10-100 alveolden ya da tubulosakküler sekretuar ünitelerden oluşur. Meme, asini ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ile onları destekleyen muskuler ve fasyal elemanlar, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikleri içerir. Bağ dokusu ve epitelyal elemanlar birbirleriyle ayrılamayacak şekilde içiçe girmişlerdir.



Şekil 1. Meme Anatomisi

Meme fizyolojisi

Memedeki yağ dokusunun görevi lokal olarak östrojen üretmek ve alveol hücreler, kollektör kanallar ve myoepitelyal hücrelerden oluşan kompleksi dış etkilerden korumaktır. Meme gelişimi ve fonksiyonu bir çok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur (84.85).

Östrojen ve progesteron reseptörleri, meme dokusunda hem epitel hem de stroma hücrelerinde bulunmaktadır. Östrojen ve progesteron major fizyolojik etkilerini hücre nükleusundaki reseptörlerine bağlanarak yaparlar. Ayrıca östrojenlerin meme dokusundaki bazı etkileri stromayı etkileyerek büyüme faktörlerinin artırılması yoluyla parakrin ve otokrin mekanizmalarla olmaktadır (86.87.90).

Östrojen reseptörü (ER) östradiol (E2) yüksek afinite ile bağlanır ve DNA sentezi, hücre bölünmesi, büyüme faktörleri ve progesteron yapımı artar. İki ER geni vardır. İlk

bulunan ER- α ve son bulunan ER - β . Meme dokusunda her iki reseptör de bulunmaktadır. DNA'ya bağlanma yerleri %97 ve östrojenlere bağlanma yerleri %60 benzerdir. Bu durum ER- α ve ER - β reseptörlerinin aynı genleri aktive ettiklerine ama değişik östrojenlerin bu reseptörlere farklı oranlarda bağlanabileceklerine işaret etmektedir. ER geni olmayan farelerde meme dokusu gelişmemektedir. Pubertede meme dokusunun kanal gelişimi için, östrojen ile birlikte ya PRL ya da GH bulunmasının şart olduğu gösterilmiştir (86.88.89).

Progesteron reseptor (PR) geni ve PR'nin en azından iki protein izoformu bulunmuştur. PR geni olmayan farelerde yapılan çalışmalar, progesteron etkisi olmadığından meme dokusunda sadece kanalların gelişip, alveollerin gelişmediğini göstermektedir. Erişkin kadınlarda kanal gelişimi durmuştur. Mitotik indeks en yüksek düzeyine luteal fazda ulaşır ve progesteronun rolüne işaret eder. Ayrıca alveollerin tam gelişimi için PRL hormonunun gerekli olduğu gösterilmiştir. Östrojen ve progesteronun ortak çalışması ile meme dokusu laktasyon fonksiyonuna uygun gelişimini tamamlar (86, 89-92).

Meme hücrelerinde östrojen ve progesteronun etkileri:

Östrojen, meme kanalı ve bağ dokusunun gelişimini uyarır. En fazla folliküler fazda etki eder. Kanal epitelinde ER ve PR ile meme dokusunun büyüme faktörlerini artırır.

Progesteron, östrojenin kanal epiteli üzerindeki etkilerini azaltır. Alveol gelişimini ve maturasyonunu uyarır. En fazla luteal fazda etki eder. Vazodilatasyonu ve doku ödemi azaltır. Östrojen reseptör sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjistik çalışır ve epitel hücrelerinin differansiyasyonunda, lobulus ve asinus gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede PR'lerini de östrojen kontrol eder (90).

Prolaktin, gebeliğin son döneminde ve doğumdan hemen sonra yükselir, puerperiumda yüksek kalır. Meme hücre yüzeyindeki prolaktin reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Meme gelişiminin her safhasında önemlidir. Memedeki ER'lerinin sayısını artırır. Progesteronla birlikte lobulus ve asinus gelişimini uyarır. Süt sekresyonu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder (93.94).

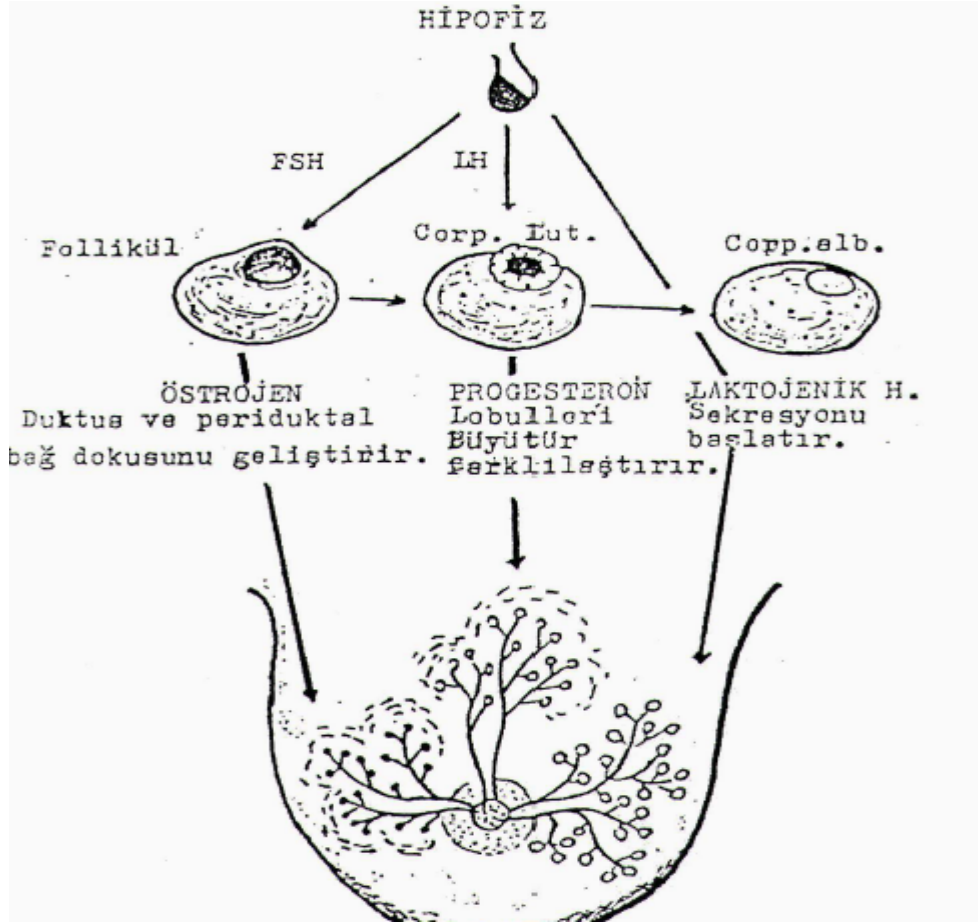
Oksitosin, hipotalamustan salgılanır. Süt verme düşüncesi, meme başı ve areolanın uyarılması ile salgılanır.

Büyüme Hormonu (GH) , etkisinin çoğunu insüline benzer büyüme faktörü (IGFP-I) sentezini uyararak gösterir. GH 'un PRL benzeri etkisi de vardır. Yağ dokusuna direkt katabolik etkisi de vardır.

Glukokortikoidlerin meme dokusunda reseptörleri vardır. Glukokortikoidler olmadan laktasyon başlamaz veya devam edemez.

Tirotropin-Releasing Hormon (TRH), PRL ve oksitosin salınımını uyarır. Doğumdan sonra erken dönemde TSH 'ın da arttığı gösterilmiştir. Meme dokusunun fetal gelişimini

plasenta yoluyla gelen prolaktin, östrojen ve progesteron uyarır.



Şekil 2 - Meme gelişimi üzerine hormonların etkisi

Mamogenez

Prenatal Devre; plasenta barajını aşan anne hormonlarına karşı çocukta belli bir hassasiyet görülmektedir. Doğumdan sonra da devam eden 'mastopatia neonatorum' denilir bu fizyolojik durum östrojenik hormonların stimülasyonu nedeni ile meydana gelmektedir.

Prepubertal devre; 8-9 yaşlarına kadar olan devredir. Pubertenin başlamasına kadar çocuğun büyümesine kadar çocuğun büyümesine paralel olarak meme dokusu sınırlı ölçülerde büyümesini sürdürür. GH etkisine bağlı olduğu düşünülen bu büyüme, büyük ölçüde stromanın artmasından kaynaklanır. Prepubertal meme dokusu glanduler doku, destekleyici bağ dokusu ve koruyucu yağ dokusundan oluşur. Prepubertal meme bezinde uç tomurcukları ve 3-5 alveolar tomurcuktan oluşan lobüller bulunur (86).

Çocukluk döneminde meme fonksiyonel olarak inaktiftir. Adetler başladıktan 12-18 ay sonra memenin karakteristik lobuler gelişimi tamamlanır. Adet dönemi boyunca

memedede gerginlik ve büyüme hissedilir. Bu gerginlik ve büyüme hacim, yoğunluk ve nodularite artışına bağlıdır. Gerginlik ve hacim adet döneminin 2. yarısında daha fazlalaşır, en yoğun zamanında adetten önceki 3-4 gündür. Luteal fazda yüksek olan progesteron değişiklikten sorumlu tutulmuştur. Menopozu takiben seks hormonlarının çekilmesiyle glandlarda ve duktuslarda atrofik değişimler meydana gelir ve meme dokusunu büyük bir kısmını yağ dokusu meydana getirir. Hormonal tedavi ile duktal ve alveol aktivitesi korunan kadınlar dışında postmenopozal dönemde meme dokusu X-ray ışınına daha geçirgen olur (89.90).

Her meme hücresinin apoptozis ya da mitotik aktivite özelliği sınırlıdır. Bu mitotik, apoptotik oran semptomların gelişimini veya kanser gelişme potansiyelinin yanı sıra memedeki anatomik değişimleride etkiler(94.95). Östrojenin duktal ve alveolar dokudaki mitoz hızını artırdığı uzun yıllardan beri bilinmektedir (96.97). Progesteronun ise meme üzerine etkisi daha fazla tartışmaya açık bir konudur. Musgrove 1991 'de yaptığı çalışmasında meme kanser hücreleri üzerine progesteronun bifazik etkisi olduğunu göstermiştir. Başlangıçta progesteron meme hücrelerinde mitoz hızını artırır, bunuda G1 fazından S fazına geçişteki stimulator etkiyle yapar. Progesteronun devamlı varlığı ile hücre siklusu erken G1 fazında arrest olur. Bu da meme hücrelerindeki mitoz üzerine inhibitör etki yapar ve böylece spontan onkojenik mutasyon riskini azaltır. Progesteronlar sadece mayoz üzerine etki etmemektedirler, bunun yanında alveol hücre stoplazmasında da değişikliklere yol açarlar. Hücredeki bu değişimler süt sekresyonuyla ilgilidir. Klinik olarak progesteronun etkisiyle memeler dolmakta hassasiyet 2-4 hafta devam etmektedir.

Puberteden kısa bir süre önce kız çocuklarında meme dokusu kanallarında hızlı bir çoğalma, dallanma ve uzama başlar. Overlerin yokluğunda bu çoğalmanın olmaması östrojenin gerekli olduğunu gösterir. Ayrıca alveollerin tam olarak gelişmesi için progesteron hormonu gereklidir. Hipofizektomi yapılmış hayvanlarda yeterli östrojen progesteron verildiğinde meme gelişiminin tam olmaması, bu gelişimde hipofiz hormonlarının önemli payının olduğunu göstermektedir.

Pubertal büyüme; Genellikle 8 yaşından sonra başlar ve 14 yaşına kadar yaklaşık 4 yıl içinde tamamlanır. Pubertal büyüme, telarj, meme dokusunun daha fazla büyümesi, areolanın pigmentasyonu ve büyüklüğünün artması ve meme başının büyümesi ile karakterizedir. Meme kanalları ve lobuloalveolar yapıların belirgin artışı yanında bağ dokusu, yağ dokusu ve damar yapılarında önemli artış görülür. Meme dokusunun kabarıklığı büyük ölçüde yağ dokusunun artışına bağlıdır. Overlerin östrojen üretmeye başlaması ile birlikte meme bezi diğer yapılarla uyum içinde büyümeye başlar. Önce meme kanalları ve dalları artar. İlerde

lobulleri ve peşinden alveolleri oluşturacak uç tomurcukları çoğalır. Menarjdan sonraki bir iki yıl içinde uç tomurcuklarından alveollerin öncüleri olan alveol tomurcukları gelişir. Daha sonraki yaşamda her menstruel siklusta meme dokusunda geçici değişiklikler olur ama asıl değişiklik gebelik ve laktasyon sırasında gerçekleşir (86).Gebelikte lobuloalveolar sistemde yoğun artış olur.

Meme Gelişim Evreleri

Meme gelişim evreleri 5 evreye ayrılır.

STAGE 1 Preadolesan devrede olup, sadece papillanın yükselmesi vardır.

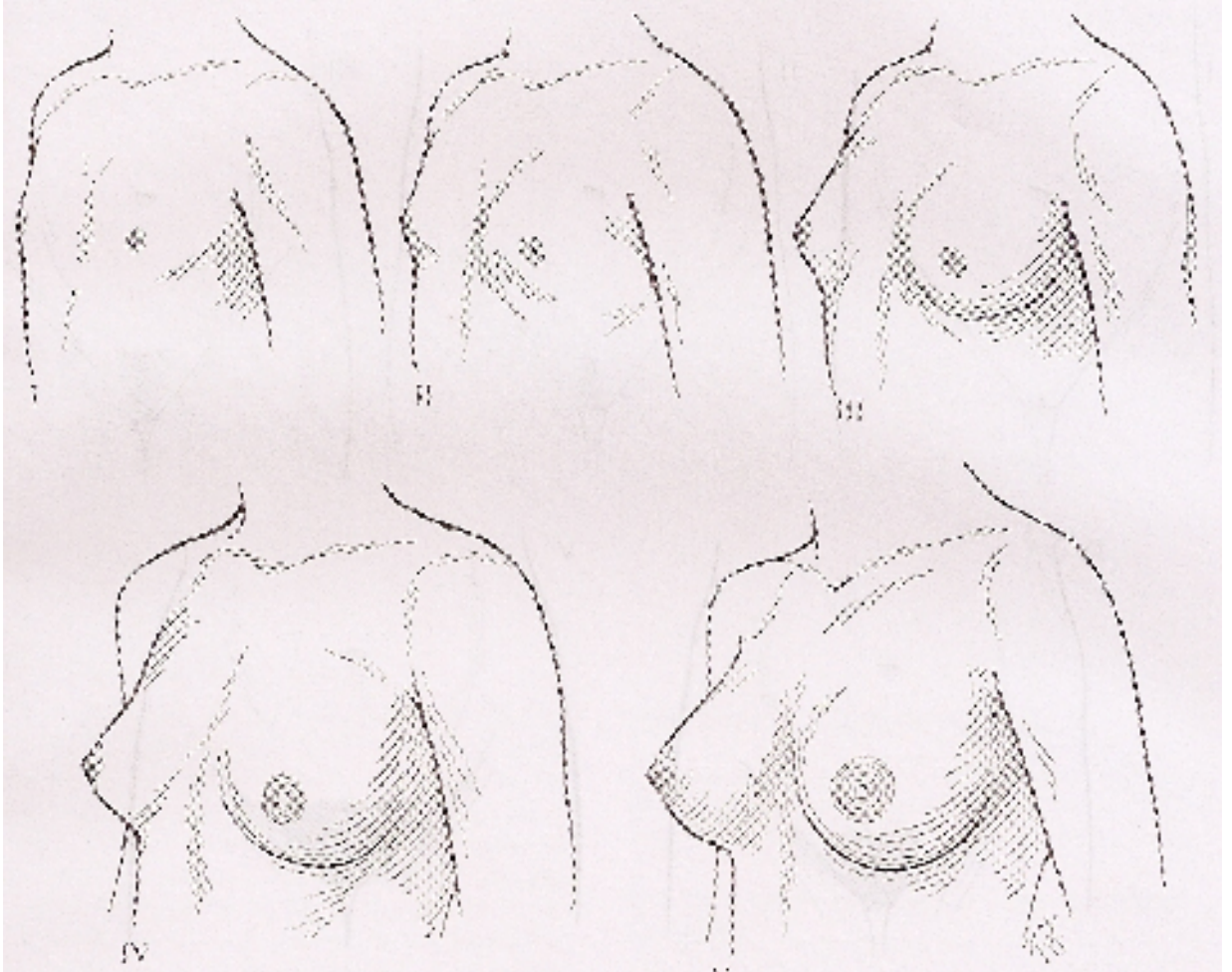
STAGE 2 Meme tomurcuklanma stage'dir. Meme belirginleşmiş genişlemiş areola üzerinde papilla, küçük bir tepe olarak gözlemlenir.

STAGE 3 Memelerde daha fazla büyüme olup, meme ve areola birlikte yükselir. İkisi arasında kontur farkı yoktur.

STAGE 4 Areola projekte olarak, meme dokusu üzerinde ikinci bir tepe oluşturur.

STAGE 5 Matur safhadır. Memenin genel konturuna areolanın gerilemesi ile sadece papilla projeksiyonu kalır.

Şekil 3 Meme gelişim evreleri



Menstruel değişiklikler;

Meme dokusunun menstruel siklusta geçirdiği değişiklikler over kaynaklı hormonların değişimine bağlıdır. Follikuler fazda östrojenler parankimal proliferasyonu uyararak uç tomurcukların artmasına ve gelişmesine neden olur. Bu hiperplazi luteal faza kadar devam eder. Luteal fazda progesteronun da eklenmesi ile lobuler ödem ve epitelyum bazal membranında kalınlaşma ve alveol lumeninde sekretuar materyal ortaya çıkar. Klinik olarak meme kan akımının arttığı tespit edilir. Bu gelişmeler kadınlar tarafından memelerde büyüme ve dolgunluk olarak algılanır. İnterlobuler ödeme ve kanalcık ve alveollerdeki ödeme artışına bağlı olarak, meme dokusunun nodularitesinin arttığı gözlenir. Luteal fazda 15-20 cm³ artan meme hacmi menstruasyonda eski haline döner. Gelişen uç tomurcuklar ve alveoller dejenere olur, ödeme kaybolur meme büyüklüğü azalır (86).

Gestasyonel değişiklikler;

Gebeliğe bağlı hormonal değişiklikler meme dokusunun kanal, kanalcık ve alveollerinin yoğun şekilde artmasını sağlar. İnsan meme dokusunun fonksiyonel kısmına terminal duktal lobuler unite denilir. Meme epitel kök hücresi en çok bu unitelerde bulunur. Son trimesterde meme dokusunun büyümesinin nedeni alveollerin erken kolostrumla dolmasıdır. Meme lob ve lobülleri arasındaki bağ dokusu azalmıştır. Meme dokusunun görünümüne alveoller ve süt kanalcıkları ve süt kanalları hakimdir. Memede büyüme gebeliğin ikinci ayından itibaren hissedilir. Gebeliğin üçüncü ayından itibaren alveollerde kolostruma benzer bir salgı bulunur. PRL ve human plasental laktojen (HPL) hormonu etkisine bağlı olarak bu salgı ortaya çıkar. Gebelik 16.haftadan itibaren sonlandığında annenin kolostrum yapabilmesi sistemin ne kadar etkili çalıştığını gösterir (86).

Östrojen etkisine bağlı olarak gebelikte serum prolaktin düzeyi 10-20 kat artar. Bu etki prolaktin yapımını inhibe eden HPL tarafından kısmen kontrol altında tutulur. PRL hormonunun kazein m-RNA yapımını uyarmasını progesteron önlediği için gebelik sırasında laktasyon başlamaz. Gebeliğin geç dönemlerinde hem PRL hem de HPL hormonuna karşı benzer affinite gösteren laktojenik reseptörler büyük oranda HPL tarafından tutulmuştur. Yüksek östradiol düzeyi sekretuar epitel hücrelerine PRL 'nin bağlanmasını engeller (86.92).

Gebelikte süt kanallarındaki en büyük artış östrojen etkisi ile ilk ve ikinci trimesterde görülürken progesteron etkisi ile alveollerin süt sentezine hazırlığı son trimesterde olur. PRL bu değişiklikler için önemli bir hormondur. Hipofizektomi ve adrenaletomi yapılan sıçanlara dışardan östrojen, progesteron ve PRL verildiğinde gebelikteki meme gelişimi taklit edilebilmektedir. Serum GH ve insülini memenin kök hücrelerinin çoğalmasına neden olur. Bu bölünen hücreler kortikosteroid ile alveol oluşumuna doğru yönlendirilir.

HRT'nin meme dokusu üzerine etkileri

Günümüzde postmenopozal HRT ve özellikle meme üzerine olan etkileri yoğun tartışmalara neden olmaktadır. Memenin lobul formasyonu pubertede oluşur, gelişme ve farklılaşma puberte sonunda tamamlanır, postmenopozal dönemde tekrar gerilemeye başlar. Matur memenin yaklaşık %20 kadarı glanduler dokudan ibaret olup, geri kalan kısmı bağ ve yağ dokusundan ibarettir. Östrojen genellikle hedef organlarda proliferatif etki gösterirken, progesteron ise östrojenin bu proliferatif etkisini inhibe eder. Ancak bu konu tartışmalıdır (120).

Meme üzerine olan etki diğer hedef organlardan farklılık arz etmektedir. Meme ve endometrium üzerine steroid cevabı farklıdır. Memede ER sayısı luteal fazda azalma göstermesine rağmen, PR sayısında değişiklik olmaz. Memedeki proliferatif aktivite siklus boyunca sürer ve luteal fazda pik yapar. Endometriumda ise proliferasyon folliküler fazda yoğundur (118.119). Birçok çalışmada, meme epitel hücrelerinde proliferasyonun luteal fazda maksimum olduğu gösterilmiştir. Progesteronun endometriumda proliferasyonu engellediği halde memede arttırdığı bildirilmiştir. Yapılan geniş kapsamlı klinik ve epidemiyolojik araştırmalar, sadece östrojen kullananlara oranla, östrojenle birlikte progesteron kullanan postmenopozal kadınlarda meme kanserinin daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur (119.120).

Hormonlar için meme, aktif hedef organ niteliğinde olup memedeki yağ dokusu aromataz enzimi içermektedir. Bu enzim de androjen prekürsörlerini östrojene dönüştürme yeteneğindedir (121.122).

Östradiol oluşumunda 3 ana enzimatik mekanizma rol oynar (118-120, 123):

- 1-Sulfataz yolu: Östron sulfatı östrona dönüştürür.
- 2-Aromataz yolu: Androjenleri östrojenlere dönüştürür.
- 3- 17 hidroksisteroid dehidrogenaz yolu

Progesteronlar bu enzimatik sisteme hem inhibitör hem de stimulator etki ederek kompleks bir etkileşime yol açabilirler. Serumda progesteron artışıyla birlikte meme bezlerindeki epitel dokusunda DNA yapımı ve hücre bölünmesi luteal fazda pik yapar. Bu dönemde alveol ve duktal lümen sekresyon oluşur. Meme epitelindeki bu mitotik ve sekretuar aktivitenin en az olduğu dönem ise folliküler faz ortalarıdır ve meme muayenesi için en ideal dönemdir. Progesteronlar hücre farklılaşması ve asini formasyonu üzerine östrojenle

sinerjistik etki gösterirler. Buna rağmen yapılan bir çalışmada 76 selim meme lezyonu olanlara operasyon öncesinde 11-13 gün süreyle östrojen jel veya progesteron jel, ya da plasebo uygulanmış ve cerrahi sonunda mitoz oranlarına bakılmıştır. Glanduler dokuda östrojen etkisiyle mitozda artış, buna karşılık progesteron etkisiyle mitozda azalma görülmüştür. Bu çalışma sonunda, normal lobuler epitel hücrelerinde yüksek doku konsantrasyonundaki progesteronun mitotik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir.

Luteal fazda meme dokusunda mitoz ve apoptozis oranında pik görülür. Bu artışı meme dokusunun östrojen etkisine daha geç cevap vermesiyle açıklayanlar olmuştur (124,125).

Meme dokusu üzerine etki tam açıklığa kavuşturulmamış ancak progesteronun proliferatif etkiyi artırdığı gösterilmiştir (120,125). Sadece östrojen kullananlara oranla, kombine östrojen progesteron rejimi kullananlarda epitel proliferasyonu daha fazla olup, mammografik dansite artışı da daha sık görülmektedir (120, 123, 125-127).

HRT ve selim meme hastalıkları

HRT, postmenopozal kadınlarda fibroadenom boyutlarında büyüme ve mammografik dansite artışı yapabilir. Sadece östrojen alanlarda fibroadenom boyutlarında büyüme daha belirgin iken, östrojenle progesteron kombine alanlarda yaygın dansite artışı daha belirgindir. Buna rağmen HRT öncesinde fibroadenomların çıkarılması gereksizdir (128).

Kistler en sık görülen meme hastalığıdır, ancak postmenopozal kadınlarda nadirdir. Çünkü kist oluşumu için östrojen varlığı önemli bir faktördür. HRT alan postmenopozal kadınlarda mammografide kist oluşumu görülebilmekte ve HRT kesilmesi ile birlikte gerilemektedir. Kist oluşumu üzerine HRT rejimleri arasında fark yoktur (128). Son yıllarda HRT alan kadınlarda mammografik dansite değişiklikleri üzerinde durulmaktadır. Duktal ve konnektif doku proliferasyonları mammografik dansite artışlarına neden olmaktadır, kadınların yaklaşık 1/5'inde dansite artışı görülmektedir. Östrojenle birlikte progesteron kullanılan kombine HRT rejimlerinde dansite artışı daha sık olmaktadır (141-143).

Mammografik dansite artışı, HRT kullanan kadınlarda iki kat daha fazla görülür. HRT'nin 5 yıldan uzun süre kullanımında ise dansite artışı 3 kat artmaktadır (130).

Proliferatif lezyonu olanlarda HRT'nin meme ca riskini arttırmadığını gösteren çalışmalar vardır. Bazı çalışmalar ise selim proliferatif lezyon riski ile HRT kullanım süresi arasında paralellik olduğunu ve 10 yıllık HRT sonunda %1 artış olduğunu göstermiştir (127, 131, 133). Genel görüş, proliferatif meme lezyon varlığının HRT kullanımında kontrendikasyon oluşturmayacağıdır. Selim meme hastalıklarında HRT kullanılabilir, bunun yanında özellikle proliferatif lezyonların meme Ca gelişiminde bir risk faktörü olabilecekleri de unutulmamalıdır.

Meme kanseri ve HRT

Meme kanserinde başlıca risk faktörleri; geç gebelik yaşı, obezite, erken menarş, ailesel yatkınlık, diyetle hayvansal yağ tüketimi, alkol, endojen östrojen ve progesteron düzeyleri, anovulasyon, infertilite. Ayrıca meme kanseri açısından risk faktörü bulunan olgular;

- 1- Elli yaş ve üstünde olan kadınlar
- 2- Memede kitle olması
- 3- Meme ucundan akıntı gelmesi
- 4- Memede önceden kanser veya prekanseröz lezyon olması
- 5- Birinci derece akrabalarında (anne, teyze) meme kanseri öyküsü olması
- 6-Önceden meme cerrahisi geçirenler
- 7- BRCA-1 ve 2 gen pozitifliği
- 8- Radyoterapi

Memede mitotik aktivite progesteronun egemen olduğu luteal fazda pik yapmaktadır. Normal meme epiteli progesteron etkisi ile inhibe olurken, meme kanseri hücreleri hem inhibisyon hem proliferasyon gösterebilmektedir (133.134).

Meme dokusunun östrojene affinitesinin oldukça fazla olduğu bilinir. İnvitro ve invivo çalışmalar östrojenin meme hücrelerinde mitoz hızını arttırdığını göstermiştir (135-138).

HRT süresi ne olmalıdır? Kısa süreli HRT'nin meme kanseri üzerindeki etkisini araştıran pek çok çalışma vardır, örneğin; Palmer ve arkadaşları konjuge östrojen ile 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 (140).

Yang 5 yıldan az kullananlarda meme kanseri için rölatif riskin 0.8 olduğunu ve 10 yıldan uzun kullanımlarda bu riskin 1.6 ya yükseldiğini saptamış ve kısa süreli kullanımlarda HRT 'nin meme kanseri riskini arttırmadığı sonucuna varmıştır (141) .

Postmenopozal östrojen kullanımının meme kanser gelişim riskini arttırmadığı ve 5 yıldan daha az kullanımlarda rölatif riskin 0.81 olduğu bildirilmiştir (142).

Uzun süreli östrojen kullanımı meme kanseri riskini artırır mı? 1991'de yapılan bir meta-analizde; 15 yıldan uzun HRT kullanan kadınlarda meme kanseri gelişimi için rölatif risk 1.3 olarak saptanmıştır (144). Bir diğer meta-analizde doğal menopoz sonrası 12 yıl ve üzerinde HRT kullanan olgularda rölatif riskin 1.63 olduğu ve meme kanseri gelişme riskinin %63 oranında arttığı belirtilmiştir (145). Bütün bu bulgulara karşılık uzun süreli HRT'nin

meme kanseri riskini arttırmadığını savunan çalışmalar da vardır. 31 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, 0.625 mg.'lık konjuge östrojen ile yapılan uzun süreli tedavilerin meme kanseri riskini arttırmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada 1.25 mg. ve üzerinde dozdaki östrojenin uzun süreli kullanımının, meme kanseri riskini arttırabileceği yorumu yapılmıştır (145).Kullanılan östrojenin türü ve dozu da önemli midir? 1989 da Berkvist konjuge östrojen kullananlarda meme kanseri rölatif riskini 6 yıllık kullanım sonunda 1.3, östradiol kullanan grupta ise 1.8 olduğunu bildirmiştir (147). Palmer uzun süreli kullanımlarda bile konjuge östrojenin meme kanseri riskini anlamlı olarak arttırmadığı sonucuna varmıştır (178). Hunt ve ark'ları östradiol kullanan grupta meme kanseri riskinin önemli oranda arttığını saptayarak benzer sonuçlara varmıştır (148). Dupond, bir meta-analiz çalışmasında konjuge östrojen dozunun meme kanseri riskini etkileyip etkilemediğini 8 araştırmanın sonuçlarına göre değerlendirmiştir. Araştırmacı 1.25 mg ve üzerinde konjuge östrojen kullananlarda daha düşük konjuge östrojen kullananlara nazaran meme kanseri riskinin bir miktar arttığını (1.07 ye 1.25) ancak bu artışın doza bağımlılığının tartışılabilir olduğunu bulmuştur (146). Diğer meta-analiz çalışmalarında HRT sonrası en az 5 yıl için meme kanser insidansında risk artışı bulunmadı (149.150). Ancak, rölatif riskin arttığını belirten çalışmalar bildirilmiştir. Halen osteoporoz ve kardiovasküler hastalıktan koruyucu dozdaki östrojenin meme kanseri riskini arttırmadığı kabul edilmektedir (149).

WHI çalışmasında da östrojen-progesteron kullanımının, kullanım süresiyle ilişkili olarak, meme kanseri riskini arttırdığı, fakat tek başına östrojen kullanımının riski arttırmadığı gösterilmiştir. (151.152).

Progesteronun meme dokusu üzerine primer etkisi meme lobul ve alveollerinin gelişimini hızlandırması şeklindedir. Progesteron etkisi ile alveol hücreleri çoğalır, büyür ve sekretuar özellik kazanır (153).

Pike ve Spicer yaptıkları iki ayrı çalışmada progesteronun meme hücrelerinde mitotik etkisini siklusun ikinci yarısında arttırdığı ve bu durumun östrojenin ilave mitotik etkisi ile birlikte meme kanseri riskini arttırdığını bildirmişlerdir (157.158).

Gambrell, meme kanseri ile progesteron arasındaki ilişkiyi araştıran ilk ve önemli çalışmalarında, postmenopozal kadınlarda progesteronun meme kanseri riskini azalttığını bildirmiştir (159.160). 1992 yılında Nachtigall ve arkadaşları progesteronun meme kanseri üzerine etkisini araştıran ilk kontrollü çalışmayı yapmışlardır. Bu çalışmacılar HRT 'ye progesteron ilavesinin meme kanseri riskini azalttığını bildirmişlerdir (161). Colditz 1993'de yaptığı bir meta-analizde östrojene progesteron ilavesinin meme kanseri riskini arttırmadığını bildirmiştir. Progesteronun meme kanseri riskini azalttığını veya değiştirmedini gösteren yayınlar yanında meme kanseri riskini arttırdığını bildiren yayınlar da vardır (163).

2.7) Mammografi görüntüleme tekniği

İlk defa 1913 yılında Salomon mastektomi ile çıkarılmış memelerde bu yöntemi uygulamıştır. 1920'lerde Leipzig memenin radyolojik tetkikini yapmış (98). 1931'den 1950 yılına kadar bir çok araştırmacı mammografinin klinik uygulaması üzerinde çalışmıştır. 1951'de Leborn uzun yıllar süren çalışması sonucunda meme kanseri kalsifikasyonlarından bahseden bir bildiri yayımlamıştır. Uzun çalışmalar sonucu mammografi meme lezyonlarının tanısında bugünkü yerini almıştır.

Mammografi, fibröz ve glanduler konnektif bağ dokusunu ve 0.1 mm çapa kadar mikrokalsifikasyonları gösteren mükemmel kontrast rezolüsyonuna sahiptir. Mammografide 25-40 kVp gibi değerlerde kv kullanılarak, yüksek fotoelektrik absorpsiyon ile yüksek kontrasta sahip görüntüler elde edilir. Düşük kv kullanılarak memedeki yağlı dokunun duktuslar, 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 (99).

Görüntünün kontrastı anotun yapıldığı maddeye, primer radyasyonun filtrasyonuna, tüpün kVp ve dalga şekline, filmin banyosunun özelliğine bağlıdır. 40 kVp'den fazlası yalnızca koltuk altı lenf nodüllerinin gösterilmesi için gereklidir.

Görüntünün keskinliği fokusun çapına ve büyültme faktörüne (fokus film uzaklığı/fokus obje uzaklığı) bağlıdır. Modern mammografi sisteminde, volüm kaseti kullanılır. Böylece X ışınının intensifiye olması sağlanır. Özel low ratio gridleri, screen film kombinasyonları kullanılarak saçımlar önlenir. Kontrast artar ve hasta için uygun doz ayarlanmış olur. Screen filmler tek emisyonludur. Mammografide düşük doz x-ray, yüksek kontrast yüksek rezolüsyon film kullanılır. Dijital mammografide ise sistem film kaseti yerine dijital bir reseptör ve bir bilgisayarla donatılır. 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. Objeye kalınlığı eşitlenir ve homojen hale gelir. Böylece geometrik distorsiyon ve penumbra(yarı gölge) önlenir. Objenin fiksasyonu hareketi önler. Saçılan radyasyon azalır. Kontrast ve görüntü kalitesi artar

Mammografide radyasyon dozu film başına yaklaşık 1-2 mGr'dir. Memedeki küçük kalsifikasyonlar, özellikle yoğun ve fibrokonnektif dokudan zengin memelerde mammografik incelemede gözden kaçabilir. Kuşkulu lezyonların doğasını belirlemek için mammografide magnifikasyon yöntemi kullanılır. Magnifikasyon yöntemi ile görüntünün kenar keskinliği

artar. Aır gap etkisi ile saçılan radyasyon miktarı azalır. X ışınının direkt kontrastı arttırılmış olur. İnce detaylar, mikro kalsifikasyonlar 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 düşük olmalıdır. Bu yüzden göğüs duvarı tüpün katot kısmına yerleştirilir (100).



Resim 4: Mammografi çekimi



Resim 5: Mammogram

Bir mammografide görülen belli başlı anatomik oluşumlar şunlardır:

Deriye ait oluşumlar: deri, areola, papilla

Meme Korpusu: koltuk altına kadar uzanır ve meme kuyruğunda içerir.

Deri altı yağ dokusu

Meme ardı aralığı (retromamiller aralık)

Meme venleri

Normal kişilerde lenfatikler ve koltuk altı lenf bezleri mammogramlarda görülmezler. Meme glandı mammografide üçgen şeklinde görülür. Bu üçgen yapı, cildin hemen altında radyolusen adipoz dokudan ayrı olarak, göğüs duvarının kenarından meme başına uzanan glanduler bir bağ dokusunun oluşturduğu dens görünümüdür.

Meme görüntüleme yöntemlerinde 3 temel meme paterni vardır:

- fibröz (sklerotik),
- glanduler (liposklerotik),
- adipo (lipomato) meme paterni.

Üreme çağında fibröz glanduler dokunun yerini adipoz doku alır. Superfisyal fasya

ile cilt altında bulunan subkutan adipoz doku değişik kalınlıkta olabilir. Genellikle memeler iki yönlü mammogramlar ile değerlendirilir. Kraniokaudal ve mediolateral projeksiyonlar alınır. Kraniokaudal görünümde glanduler doku dens görülür. Memenin retikuler paterni, konnektif doku ve trabekullere bağlıdır. Normalde duktusların absorpsiyon değerleri düşük olduğu için radyogramlarda seçilemez. Ancak terminale geldiklerinde sayıları azalır, kalınlıkları artar. Sinus ductus laktiferozler 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. 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 reziduel parankim bulunur (100.101).

Baseline mamografi, daha sonraki mammogramlarla karşılaştırmak için kullanılan önceden yapılmış görüntüdür. Bu genellikle hastanın ilk mammogramıdır. Baseline mammogramı olmayan bazı kadınlar biopsi ve takip gibi ek prosedürlere gerek duyabilirler. Oysa baseline mammogramı olan kadınlar, daha az ek tetkike ihtiyaç duyacaklardır (103.104).

Mammografi Sıklığı

Mammografi meme kanserinin erken teşhisinde büyük rol oynar, tedavi başarısı ve survi şansını artırır. The U.S Food and Drug Administration (FDA), mammografinin bütün meme kanserlerinin %85'ini bir kitle hissedilmeden yıllar önce belirleyebildiğini rapor ediyor. Son 30 yılda yapılan çalışmalar, mammografik tarama programlarının meme kanser mortalitesini önemli oranda azalttığını göstermektedir. Ancak bu yöntemin mükemmel olduğunu söylemek olası değildir. Palpabl kanserlerinin %10'u mammografi ile görüntülenememektedir, saptanan lezyonların da ancak %5-10'u malign tanı almaktadır. The National Cancer Institute 40 yaşındaki kadınlara 1 ile 2 yıl ara ile tarama mammografisi önermektedir. 50 yaşına girdikten sonra, her yıl mammografi önerilir. Meme kanseri için yüksek riskteki kadınlar (BRCA1 ve BRCA2 meme kanseri genlerinde mutasyon pozitif testine sahip olan kadınlar gibi) 25 yaşında bile yıllık mammografi hakkında doktorları ile konuşmalıdırlar (101.102).

Klinisyenler 40 yaşın altındaki kadınlara yıllık tarama mammografisi önermezler, çünkü genç kadınların meme dokusu daha dens olmaya meyillidir. Bu meme dansitesi mammografi filmlerinde aynen meme kanserinde olduğu gibi dens olarak izlenir. Bu nedenle dens memeli kadınlarda meme kanserini belirlemek zordur. Kadın menopoza girdiğinde meme dokusunun dansitesi azalır, onların mammografisini yorumlamak daha kolay olur. Kanser saptanmasında mammografik duyarlılığı azaltan en önemli faktör memenin

fibroglanduler dokusunun kendi mammografik dansitesidir. Yoğun meme dokusu altta yatan patolojiyi saklamaktadır. Premenopozal kadınlar ve HRT alan kadınlarda meme dokusu dens olma eğilimindedir.

Mammografik parankimal paternler esas olarak memenin çeşitli doku komponentlerinin rölatif dansitelerini yansıtır. Bu paternler memenin hormonal durumu ile değişir. Wolfe, mammografik olarak görülen yağ, epitel ve konnektif doku dansitelerine dayalı olarak memenin parankimal paternlerini tanımlamıştır;

Wolfe klasifikasyonu:

N1: Normal: Meme parankimi düşük dansitededir ve büyük bölümü yağ içerir. Duktus görülmez.

P1: Parankim başlıca yağdan ve memenin anterior bölümünde belirgin olan duktal paternden oluşur. Fakat bu duktal patern meme volümünün $\frac{1}{4}$ ' ten daha azını oluşturur.

P2: Meme volümünün $\frac{1}{4}$ 'ten daha fazlasını, belirgin duktal patern oluşturur. Sıklıkla beraberinde nodüler komponent bulunur.

DY: Nodüler alanlarla beraber veya olmadan meme parankim dansitesi artmıştır. Bu dansite sıklıkla altındaki duktal yapıyı gizler.

Meme parankimal paterni ile meme kanseri gelişme riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, P2 ve DY paterninde bu riskin belirgin olduğu ileri sürülmüşse de, sonraki çalışmalar bu ilişkiyi bahsetmemiştir. İn situ lobuler karsinomlu hastalarda postmenopozal olarak DY paterni veya yaygın fibroglanduler dansite varlığı bildirilmiştir. Ayrıca, 50 yaş ve üstündeki kadınlarda mammografik olarak dens memenin artmış kanser riskini desteklediğini bildiren sonuçlar da rapor edilmiştir (105).

Meme stromasındaki değişimlere major katkıda bulunan faktörler;

Yaş; Gelişen meme, stromal ve duktal proliferasyon nedeniyle dens mammografik paterne sahiptir. Meme parankimi, yaş ilerledikçe yağ replasmanı sonucu oluşan involusyon nedeni ile relatif olarak radyolüsent görünüm kazanır. DY paterninden P2, P1 ya da muhtemelen N1'e replase olur.

Doğum; Nullipar kadınlar, doğum yapmış kadına göre farklı hormon durumuna sahiptir. Nullipar kadınlarda sabah daha yüksek östrojen ve prolaktin, daha düşük progesteron düzeyi görülür. Nulliparlarda daha yavaş involusyon ve daha uzun süre DY ve P2 paterni görülmüştür.

HRT; HRT, yaşlanma ile doğal olarak görülen normal memenin involusyonunu inhibe eder. Daha uzun bir periyotta DY ve P2 parankimal paterni izlenir.

Memedeki yoğunluk paternleri, yağ involusyonları da dikkate alınarak American Collage of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)

tarafından 4 gruba ayrılmıştır:

- 1- Yağlı, radyolusent meme
- 2- Az miktarda fibroglanduler yoğunluklarla birlikte yağlı meme
- 3- Heterojen yoğun meme
- 4- İleri derecede yoğun meme

Mammografik taramada esas amaç kanserin erken yakalanmasıdır. Fakat çoğu zaman memenin selim hastalıkları ile geniş bir yelpaze oluşturan memenin fizyolojik değişiklikleri büyük ölçüde birbirleriyle karışmaktadır. Bu değişkenler spektrumunda anlatım kavram birliği oluşturmak amacıyla (BI-RADS) mammografik görüntüleri 6 kategoride sınıflandırılmıştır:

0- Mammografik değerlendirme yetersizdir.

- 1- Negatif mammografi
- 2- Selim lezyon-negatif mammografi
- 3- Olası selim lezyon-kısa aralıklarla inceleme önerilir
- 4- Şüpheli lezyon-biopsi önerilir
 - a- Hafif kuşkulu
 - b- Orta derecede kuşkulu
 - c- İleri derecede kuşkulu

5- Yüksek olasılıklı malign lezyon

6- Malign olduğu bilinen (biopsi ile verifiye)ancak henüz kesin tedavi uygulanmamış olgular

1- Negatif Mammografi

Memenin fibroglanduler yoğunlukları büyük farklılıklar gösterebilir. Klinisyenin, glanduler yoğunluğun arttığı durumlarda, kanser işaretlerinin büyük ölçüde örtülebileceğini bilmeleri gerekir. Ancak yüksek rezolüsyonlu USG sorunu çözebilir. Ayrıca bağ dokusunun hidrasyonu buzlu cam görüntüsü oluşturur ve su dansitesindeki büyük lezyonların görülmesine dahi mani olur (106).

2- Selim Lezyonlar-Negatif Mammografi

Malignite ile ilgili hiç bir bulgu içermeyen ve herhangi bir başka incelemeye gereksinim duyulmayan lezyonlar. Gözardı edilebilen kalsifikasyonlar (107):

- 1- Dağınık kalsifikasyonlar
- 2- Distrofik kalsifikasyonlar
- 3- Deri kalsifikasyonları
- 4- Santrali radyolusent kalsifikasyonlar
- 5- Sekretuar kalsifikasyonlar
- 6- İri çomak tarzı kalsifikasyonlar

7- Damar kalsifikasyonları

8- Yağ nekroz kalsifikasyonları

Fizik bulgular kanser olasılığını düşündürüyorsa, mammografik bulgular tümüyle negatif de olsa biopsi yapılmalıdır. Kliniğe en sık başvurma nedeni memede yumru olmasıdır. %8-15 oranında meme kanserleri fizik bulgu verdiği hale mammografik değişiklik oluşturmayabilir. Yumrulu bölge küçülüp lokalize oldukça şüphe artar. Yumrulu alanlarda yoğunluğun artması malignite işaretlerini örtebilir. Bu durumda yüksek rezolüsyonlu USG kullanılabilir (107).

Her zaman inflamasyonla birlikte karsinom olasılığı düşünülmelidir. İltihabi bir reaksiyonda mammografinin yetersizliği USG ile telafi edilebilir. Selim kalsifikasyonların ortak özelliği; dağınık, yuvarlak, boyutları eşit, yoğunlukları az, yuvarlak-oval şeklinde kümelenmelerdir (107).

3- Olası Selim Lezyonlar

Bunlar selim lezyonlardır, sorun kanserin bazen benzer görüntü verebilmesidir. Bu kadınlara kısa aralıklarla takip önerilir. İzlendiklerinde çoğu değişmeden kalır.

4- Şüpheli Lezyonlar

Mammografik olarak sapanan tartışmalı lezyonların sitolojik değerlendirmeleri gereklidir. Selim ve malign oluşumlarda ortak görüntü karakteristikleri birbirleri ile örtüşebileceğinden, ayırıcı tanıda biopsi tercih edilmelidir.

5- Yüksek Olasılıklı Malign Lezyonlar

Biopsi ve tanı gereklidir.

6- Malign olduğu bilinen (biopsi ile verifiye edilmiş)ancak kesin tedavi uygulanmamış olgular

Bir memede, bir segment veya subsegmentte yaygın lobüler mikrokalsifikasyonların varlığı, mikrokistik değişikliklere de işaret eder ve dolayısı ile burada yüksek aktiviteli epitelyal bir olaydan bahsedilebilir (107).

2.8) Meme ultrasonografi

Meme kanseri tanısında mammografik incelemenin en duyarlı yöntem olmasına karşın, spesifitesi oldukça düşüktür. Yoğun memelerde, anormalliklerin ve asimetrinin araştırılmasında USG mammografinin duyarlılığını artırır. USG solid ve kistik ayırımını yapar; solid nodullerin kontur, kenar, matriks ve akustik impedanslarını analiz ederek, tümör vaskularizasyonunu göstererek benign malign ayırımını yapabilir (99).

III. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma KSÜ Tıp Fak Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya jinekoloji polikliniğine Haziran 2008 ile Aralık 2009 tarihleri arasında başvuran klimakteriumdaki 80 kadın dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 45 ± 3 yıl idi. Çalışma retrospektif randomize ve kontrollü olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınma kriterleri:

- Vazomotor semptomların olması
- Önceden HRT almamış olmak
- Baseline bilateral mammografide patolojik bulguya rastlanılmaması
- Vücut kitle indeksinin (BMI) 30'un altında olması
- Ailede meme ya da endometrium kanseri öyküsü olmaması
- HRT'nin kontrendike olduğu diğer durumlara (geçirilmiş miyokard infarktüsü, akut tromboemboli v.b.) sahip olmamak.

Hastalar 2 gruba ayrıldı. İlk gruba 1 yıl boyunca 17 beta estradiol+drosiprenon (1 mg. 17 beta estradiol+2 mg. drosiprenon/gün) (Angelique, Bayer-Almanya) verildi. Diğer gruba HRT verilmedi. İki grup arasında mammografik dansite değişiklikleri araştırıldı. HRT alan 40 kadından 27'si ve kontrol grubundaki 40 kadından 28'i çalışmayı tamamladı. HRT grubundan 13, kontrol grubundan 12 hasta ya kontrollerine gelmedi, ya da ulaşamadı.

Tüm gruplardaki olguların yaş, parite, kilo, boy ve menopoz yaşı sorgulandı. Özgeçmişlerinde alkol veya sigara kullanan, OKS ya da HRT kullanan, meme, karaciğer, safra kesesi, kardiyovasküler sistem, tiroid hastalıkları, psikiyatrik hastalıklar, tromboemboli öyküsü ve prematüre over yetmezliği olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların pelvik ve meme muayeneleri ayrıntılı olarak yapıldı. Tüm olgulardan çalışmanın başında ve 1 yıl sonrasında, hastanemiz radyodiagnostik kliniğinde kraniokaudal ve mediolateral oblik iki farklı planda mammografik görüntüler alındı.

Mammografik görüntüler aynı radyolog doktor tarafından WOLFE sınıflamasına göre yorumlandı.

IV. BULGULAR

HRT alan kadınlar 1 yıl süreyle 1mg 17 beta estradiol+2 mg drospirenon/gün kullandılar. Hastalar 3'er aylık dönemde kontrollere çağırıldı ve HRT esnasında şikayetlerinin olup olmadığı sorgulandı. Hastalarda ilk ayın sonundan itibaren vazomotor semptomlarda azalma saptandı.

HRT alan 40 kadından 27'si ve kontrol grubundan 40 kadından 28'i çalışmayı tamamladı. Wolfe sınıflamasına göre HRT grubundan 12 hasta P1 idi. Bir yıllık tedavinin sonucunda 8 hastada dansitede değişiklik saptanmazken, 4 hastada P1'den P2'ye dansite artışı saptandı. 12 hasta P 2 olarak değerlendirildi. Bu hastalardan 2'sinde P2'den Dy' ye ilerleme saptandı. HRT grubundan 3 hasta ise N1 grubunda idi ve bu hastalardan 3'ünde P1'e ilerleme saptandı.

Kontrol grubunda 28 kadın çalışmayı tamamladı. Bir yıllık sürenin sonunda P1 olarak değerlendirilen 9 kadından 1'inde meme dansitesinde involüsyon gözlenirken, 8 kadında değişiklik saptanmadı. 11 hasta P2 olarak değerlendirildi. Bunlardan 2'sinde involüsyon gözlenirken, 9 hastada değişiklik saptanmadı. 5 kadın Dy idi. Bunların hiç birinin meme dansitesinde değişiklik saptanmadı. Kalan 3 hasta ise N1 idi ve hiç birinde meme dansitesi değişmedi.

Grupların yaş ve BMI değerleri Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Anlamlı bir fark bulunamadı (P 0,645 0,789). Gruplar arası dansite farklılıkları Fisher kesin X² testi ile değerlendirildi. Her iki grupta Fisher kesin X² testi ile 1 yıllık izlem süresince olgu grubunda HRT tedavisi yapılırken, kontrol grubunda tedavi verilmedi. 1 yıl sonunda dansite artışı durumları Fisher kesin X² testi değerlendirildi. HRT grubunda 10 hastada dansite artışı gözlenirken (%35.7),kontrol grubunda artış gözlenmedi (%0.0)(P:0.001).

HRT grubundaki 3 tane N1, bir yıllık tedavi sonrası P1'e ilerledi, tedavi öncesi hiç Dy yok iken, 2 tane Dy oluştu.

Tablo 7. HRT grubunda yaş, bmi, mammografik değişiklikler

HRT grubu	yaş	bmi	HRT öncesi	HRT sonrası
1	45	30	P1	P1
2	43	30	N1	P1
3	43	29	P2	P2
4	42	29	P2	P2
5	43	29	P2	P2
6	43	29	P1	P1
7	43	29	P2	P2
8	42	28	P2	P2
9	46	28	P1	P2
10	47	30	P1	P1
11	45	29	P1	P2
12	44	29	P1	P2
13	47	28	P1	P2
14	46	29	N1	P1
15	45	29	P1	P1
16	43	26	P2	P2
17	43	30	P1	P1
18	45	29	P1	P1
20	45	27	P1	P1
21	45	29	P2	P2
22	46	30	N1	P1
23	46	30	P2	P2
24	45	28	P2	Dy
26	46	28	P1	P2
27	43	30	P2	Dy

Tablo 8. Kontrol grubunda yaş, bmi, mammografik değişiklikler

Kontrol grubu	yaş	BMI	Baseline	12 ay sonra
1	43	30	P2	P2
2	45	28	P2	P2
3	46	30	Dy	Dy
4	47	29	P1	P1
5	45	28	P1	P1
6	46	30	P1	P1
7	43	30	P1	P1
8	48	28	P1	P1
9	45	29	P2	P2
10	46	30	P2	P2
11	43	28	Dy	Dy
12	45	27	P2	P2
13	46	29	P1	P1
14	47	29	Dy	Dy
15	45	29	P2	P2
16	43	28	P2	P2
17	45	29	P1	P1
18	43	29	P2	P1
19	45	30	Dy	Dy
20	43	28	P2	P1
21	42	29	P2	P2
22	45	28	P2	P2
23	43	28	P2	P2
24	45	29	P1	N1
25	45	29	N1	N1
26	45	28	N1	N1
27	46	29	P1	P1
28	47	28	P1	P1

N1(Meme parankimi yağ dokusundan oluşur. En fazla birkaç konnektif doku içerebilir)

P1(Memenin %:25'e kadar olacak şekilde duktal patern)

P2(%25'den daha fazla duktal patern)

Dy(Belirgin dens patern)

V. TARTIŞMA

HRT'nin meme kanseri ile ilişkisi uzun zamandır tartışılmaktadır. Bu konuda literatürde değişik bilgiler vardır. Meme kanseri ile HRT arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların bir kısmı riskte artış bir kısmı da azalma saptamışlardır (88,89). Kısa süreli östrojen kullanımı ile ilişkili çalışmaların pek çoğunda HRT süreleri bildirilmemiş ve karşılaştırmalar hiç HRT almayanlar ile bir kaç yıl alanlar arasında yapılmıştır. Kısa süreli HRT'nin meme kanseri üzerine etkisini araştıran pek çok çalışma vardır. Palmer ve ark. konjuge östrojen ile HRT'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 (88). Yang 5 yıldan az HRT alan kadınlarda meme kanseri için rölatif riskin 0,8 olduğunu ve 10 yıldan uzun kullanımlarda bu riskin 16' lara kadar yükseldiğini saptamış ve kısa süreli HRT'nin meme kanseri riskini arttırmadığı sonucuna varmıştır (89). Aynı şekilde 1990'lı yılların başında yayınlanan pek çok meta analizde ise kısa süreli östrojen tedavisi ile meme kanseri rölatif riskinin 1,07 ile 1,0 arasında değiştiği ve kısa süreli HRT'nin meme kanseri riskini arttırmadığı bildirilmiştir (87,90,91). Colditz'in 1993 yılında yayınladığı bir başka meta analizde 10 yılı aşkın HRT'de bile meme kanseri riskinin sadece önemsiz bir oranda arttığı saptanmış ve kısa süreli uygulamaların meme kanseri riskini etkilemediği vurgulanmıştır (91).

Olguların önemli bir bölümünün konjuge östrojen kullandığı bir çalışmada araştırmacılar postmenopozal östrojen kullanımının meme kanseri riskini arttırmadığını ve 5 yıldan daha kısa süreli kullanımlarda rölatif riskin 0.81 olduğunu bildirmişlerdir(92). Bir diğer çalışmada, 5 yıldan az konjuge östrojen kullanımı ile meme kanseri riskinin 0,99 olduğu saptanmıştır (93).

HRT ile meme kanseri ilişkisini inceleyen çalışmalarda hemen hemen fikir birliğine varılan tek bulgu kısa süreli HRT'nin meme kanseri riskini arttırmadığıdır. Uzun süreli kullanımın etkisini inceleyen pek çok çalışma da vardır. HRT 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 olduğu da tartışmalıdır. Yayınlar bakıldığında 5 yıldan başlayarak 20 yıla varan sürelerin ifade edildiğini görmekteyiz. Palmer ve Kaufman 10 ve 15 yıldan uzun kullanımda rölatif riski sırasıyla 1,5 ve 0,9 bulmuşlardır (88,94).

Vaka-kontrol çalışmaları şu sonuca varmıştır; östrojen ve östrojen-progestin

kullanımı meme kanserinde hafif risk artışı ile ilişkili idi ve kullanım süresi ile de bir ilişki vardı (97).

1976-1992 yılları arasında yürütülen ve hemşireleri kapsayan bir araştırmanın sonuçlarına göre geçmişte östrojen kullanmış kadınlarda (hatta 10 yıl veya daha fazla) artmış meme kanseri riski görülmemiştir. 5-9 yıl kullanımlarda meme kanseri riskinin değişmediği, 10 yılı aşkın kullanımlarda 1,46 olduğu görülmüştür (93, 98).

Östrojen kullanımı ve benign meme hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, meme biopsileri incelenmiştir. Östrojen kullanımının meme kanseri riskini azalttığı saptanmıştır. En önemlisi, atipik hiperplazili hastalarda östrojen kullanımı meme kanseri riskini artırmamış ve hatta azaltmıştır. Benzer sonuçlar, "Hemşire Sağlık Çalışması" dahilinde 9494 kadında yapılan retrospektif bir kohort çalışmada da bildirilmiştir. (100.101)

Son on yılda, vaka-kontrol ve kohort çalışmaları karmaşık sonuçlar bildirirse de, östrojen-progestin tedavisi ile meme kanseri riskinde hafif bir artış olduğunu gösteren yeterli miktarda raporlar, epidemiyologların, klinisyenlerin ve hastaların bu riskin gerçekten var olduğuna inanmalarına neden olmuştur. Bu çalışmaların çoğu, östrojen-progestin tedavisi ile, karşılanmamış östrojen tedavisine göre daha büyük bir risk oluştuğunu göstermiştir.

Son yıllarda yapılan daha geniş epidemiyolojik çalışmalar daha net sonuçlar ortaya koymaktadır. 373,092 kadının tarandığı WHI çalışması prospektif randomize kontrollü bir çalışma olup, 50-79 yaş gurubu (ortalama 63 yaş) sağlıklı postmenopozal olgularda yürütülmüştür. 0.625 mgr CEE+2,5 mgr MPA/gün kullanan uterusu olan kadınların kontrol grubu ile karşılaştırılması yanı sıra, 0,625 mgr/gün CEE kullanan histerektomize olguların da kontrol gurubuna göre değerlendirilmesi yapılmıştır (101.102). 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 (101-104).

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 kullanımının E+P kullanımına göre meme dansitesini daha az etkileyerek olası sorunlarda tanıdaki gecikmeyi de önleyebilme özelliği üzerinde durulmaktadır. (102)

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. Olgularda 2,6 yıllık izlem süresi sonunda invaziv Meme Ca insidansı ve 4,1 yıllık izlemde de mortalite analiz çalışmaları yapılmıştır. Sonuç olarak; hem sadece Östrojen hem de Östrojen ve Progesteron kombine tedavisi verilen bütün ilaç formlarının artmış meme kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. WHI çalışma verileri de göz önüne alındığında kombine E+P kullanımında yalnız-E kullanımına göre RR'de belirgin artım söz konusu olmuştur (105).

Meme hücresi mitotik aktivitesini çalışmak zor olduğu için, menopozal tedavilerin olası etkilerini göstermede ve meme kanseri 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 (83).

Yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, parite gibi değişkenlerin meme dansitesini değiştirebileceği bilinmektedir. Çalışmamızda tüm gruplarda olguların demografik bilgileri göz önüne alındığında yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, parite 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 (106-108). Öte yandan, HRT ile dansitede kısa dönem artışın meme kanseri riskini değiştirip değiştirmediği belirgin değildir. HRT kullananlar kullanmayanlara kıyasla daha dens memelere sahiptirler (110). HRT kullananların % 49'unun kullanmayanların ise % 33'ünün memeleri daha dens bulunmuş ve bu etki yaşla birlikte artmıştır (112).

Gerçekte, 55 yaşın altındaki kadınlarda HRT alanlarla almayanlar arasında fark bulmak zordur (113). 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 (113).

HRT'nin meme dansitesi üzerine etkisi hızlıdır; böylece, kullanım süresinin etkisi yoktur (149). Çalışmalarda, günlük devamlı kombine östrojen-progestin rejimlerinin ardışık rejimlere kıyasla daha büyük etkisi olduğu ve dansitenin tedavinin ilk aylarında arttığı, daha sonra değişmediği bildirilmiştir. HRT 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(111). Retrospektif bir analizde, hormonla indüklenmiş anormalliklerin regresyonu tedavinin kesilmesinden sonraki ikinci haftada ortaya çıkmıştır (115).

Mammografik dansite artışının meme kanseri riskini arttırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (116-117). WHI çalışmasının her iki kolunda da meme dansitesi takibi yapılmamıştır. Mammografik dansitenin değerlendirildiği çalışmalara göz atacak olursak; Greendale ve ark. konjuge östrojenin meme dansitesi üzerine minimal etki yaptığını saptamışlardır (118). Lundstrom ve ark. 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 (119).

Rutter ve ark. 5212 hastayı içeren çalışmalarında HRT alacak olan, halen alan ve kesilmiş olan gruplarda mammografik dansiteyi incelemişlerdir. Sonuçta HRT'nin mammografik bulgularının dinamik olduğunu ve HRT almaya devam edenlerde, kesilmiş olanlara göre dansite artışının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (120).

Marchesoni ve ark. bir yıl süreyle 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 (121).

Junkermann ve ark. geç perimenopozal ve postmenopozal 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 mammografik dansite üzerine bir etkisi olmadığını saptamışlardır. (122)

Şendağ ve ark. prospektif gözlemsel çalışmalarında, kombine preparatların sürekli kullanımının meme dansitesi üzerinde önemli oranda artışa yol açtığını gözlemişlerdir (122). Turgut ve ark. kombine östrojen ve progesteron verdiklerinde 13 hastada (% 30) meme dansitesinde artış tespit etmişlerdir (123).

Düşük doz HRT'nin meme dansitesine etkisini irdeleyen bir çalışmada, Christodoulakos ve ark. iki standart ve bir düşük doz HRT rejimlerinin etkisini karşılaştırmışlar ve düşük doz HRT'nin, meme dansitesini anlamlı olarak daha az arttırdığını saptamışlardır (125).

Ancak, Tükel ve ark. 131 kadında yaptıkları çalışmada kombine östrojen ve progesteron alan grupta meme dansitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir (82). Bir diğer çalışmada, sürekli HRT alanlarda meme dansitesinde azalma olduğu saptanmış ve bu durumun hormonal etkiye dirençten kaynaklandığı öne sürülmüştür (166). Christdoulakos ve ark. prospektif non randomize bir çalışmada HRT'nin meme involusyonunu engellediğini ve major olarak dansiteyi arttırmadığını saptamıştır (173).

Gözlemsel bir çalışmada meme dansitesindeki artışın HRT kullanım süresine bağlı olduğu saptanmıştır (167).

Rutter ve ark. yaptıkları gözlemsel çalışmada meme dansitesindeki değişikliklerin dinamik bir süreç olduğunu, HRT kullanımı ile dansitede artma ve HRT'nin bırakılmasıyla dansitede azalma saptamışlardır (168).

Vachon ve ark. yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında aile hikayesi, parite, ilk doğum yaşı ile dansite artışı arasında bir bağlantı olmadığını ve kombine preparatların sadece östrojene göre daha fazla dansite artışı yaptığını gözlemişlerdir.(169)

Roubidoux ve ark. premenopozal diabet, HRT, kilo, ilk doğum yaşı ile dansite arasında bir ilişki gözlemişlerdir (172).

Özdemir ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada, meme dansitesindeki değişikliğin HRT rejimine bağlı olarak değiştiğini, kist formasyonu ve solid lezyonların HRT ile ilişkisi olmadığını saptamışlardır.(165)

VI.SONUÇ: Çalışmamızda HRT'den 12 ay sonraki dansite artışları Fisher kesin X^2 testi ile değerlendirildi. Vaka grubunda 10 hastada dansite artışı gözlenirken (%35,7), kontrol grubunda dansite artışı gözlenmedi (P:0.001).

VII. KAYNAKLAR.....

- 1) 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; 1996:583-649
- 2) Gezer A, Şenturk L, Ertunçalp E. Menopoz ve postmenopoz. In: Cicek M, Akyurek C, Celik C (Ed). Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi. Ankara, Guneş Kitabevi; 2004:1163- 80
- 3) Hassa H, Unlu C, Yakın K, Uras C, Altu A, Kosebay D, Ayhan A, Hormon replasman tedavisi In, Ertunçalp E, Seyisoğlu H. (ed) Menopoz ve osteoporoz. İstanbul, menopoz ve osteoporoz derneği; 2000:142-300
- 4) F.Şendağ. MD, MC. Terek MD, S. Ozşener MD. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. Fertility and sterility 2001;76:445-450
- 5) Ertunçalp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve menopoz. In: Kişnişci HA (Ed). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi. Ankara, Guneş Kitabevi; 1996:1319-1351
- 6) Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türkiye Jinekoloji Obstetrik Derneği: 'Hormon Replasman Tedavisi 'Konsensus Sonuçları 2002:1-4
- 7) Jonathan s. Berek, MD, MMSc Novak Jinekoloji Nobel Tıp Kitabevleri 2004 : 1109 1139
- 8) Cauley J A, Pettrini A M, The Decline of Grip Strength in the Menopause: Relationship to Physical Activity, Estrogen Use and Anthropometric Factors , J Chron Dis 1987;40:115
- 9) Atasu T, Şahmay S. Klimakterium ve menopoz İn: Atasu T, Şahmay S. (Ed). Jinekoloji. İstanbul, 2001:657-674
- 10) MacNoughton J, Bonoh M, McCloud P, Hee J, Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone. Luteinizing hormone. estradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. clin Endocrinol 1992:336-339
- 11) Feldman BM, Voda A, Groseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women Res Nurs Health 1985; 8:261-268
- 12) Kronenberg F. Hot Flasher: epidemiology and physiology. Am NY Acad sci 1990;592:52-
- 13) Weinstein L. Hormonal therapy in the patient with surgical menopause. obstet gynecol 1990;75:475-505
- 14) Hammond CB. Climacteric. In: Scott JR, Diosio PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds). Danforth Obstetrics and Gynecology. 7th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co. 1994:771-789

- 15) Notelovitz M. gynecologic problems of menopausal women: part I changes in genital tissue. *Geriatrics* 1978;33:24-30
- 16) Bhatia NN, Bergman A, Karam MM; Effects of Estrogen on urethral function in women with urinary incontinence, *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:176-181
- 17) Notelovitz M. Estrogen replacement therapy: indications, contraindication, and agent selection. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1832-1841
- 18) Presinger E, Alacamlioglu Y, forearm bone density and grip strength in women after menopause with and without estrogen replacement therapy, *Maturitas* 1995;21:57
- 19) Castello Branco C, Pons F, Gratacos E, Relationships Between Skin Collagen and Bone Changes During Aging, *Maturitas* 1994;10:899
- 20) Wiklund I, Karlberg J, Mattson L-A Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: double-blind placebo-controlled study, *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:824
- 21) Dennerstein L, Burrows J D, Hormone therapy and affect, *Maturitas* 1979;1:247
- 22) Hulley S, Grady D, Bush T, et al, for the heart and estrogen-progestin replacement study (HERS) research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13
- 23) Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289:3243-53.
- 24) Batmaz F. Osteoporoz, osteoporozla bağlı ağrı ve tedavisi İN: Hassa H (Ed) Klinikte Menopoz "Değerlendirme ve yonetim". İstanbul, Organon yayınları; 1996:39-52
- 25) L. Carlos Jungueira, Jose, Carneiro, Robert O. Kelley. *Temel Histoloji a lange medical book*, Yener A (ed), Barış kitabevi 1992: 543-48
- 26) Posetto N, Piccione E, Posetto, et al, treatment of patients at risk. Cross-over study between natural estrogens, in posetto N, editor. *The Menopause and Postmenopause*, MTP Pres. Lancaster, England 1980: 141-151
- 27) The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women *JAMA* 1996; 276:370 -375
- 28) Writing Group for the women's health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle result from the women's Health Initiative randomized controlled trial *JAMA* 2002;288:321-333
- 29) Kicovic PM, Cartes PJ ve ark. Effects of Tibolon in menopausal women reproduction 1982; 681-91
- 30) Read C. Tibolone (in): Managing the menopause sturdee. D (ed). Fusion communications

and publishing Ltd. London 1993:74-76

31) Balfour JA, Goa KL: raloxifene. *Drugs & Aging* 1998;12:335-341

32) Jordan VC, Glusman J, Eckert S, Lippman M, Powles TJ, Costa A, Morrow M, Norton L: incident primary breast cancers are reduced by raloxifene: Integrated data from multicenter, double-blind randomized trials in 120000 postmenopausal women. *proceedings of American society of clinical oncology 34th Annual Meeting*, Los Angeles, 1998;17:466

33) Quella S, Loprinzi C, Sloan J. Long-term use of megestrol acetate for treatment of hot flashes in cancer survivors. *cancer* 1998;82:1784-1788

34) Vincent A, Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: are they useful in menopause?. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1174-1184

35) Ziel HK, Finkle WD; increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293:1167

36) Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowski K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk, A Meta-analysis *Obstet Gynecol* 1995;81:304

37) Finkle WD, Greenland S, Miettinen OS; Endometrial cancer risk after discontinuing use of unopposed conjugated estrogens, *cancer causes control* 1995;6:99

38) Seidman H, Mushinski M, Gelb S, et al: Probabilities of eventually developing or dying of cancer – United States *CA* 1985;35:37

39) Grodstein F, Colditz GA, Stomper MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *obstet gynecol* 1994;83:5-11

40) Pfeffer RI, Kurosaki TT, Charlton SK. Estrogen use and blood pressure in later life. *Am J Epidemiol* 1979;110:469-478

41) Lindherm S.R, Duffy DM, Kojima T et al: The route of administration influence the effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1994;62:1176-1180

42) Jay E. Harris, Monica Morrow, Marc E. Lippman, Samuel Hellman. et al. With 101 Contributors. *Disease of the Breast Philadelphia-New York: Lippincott Rowen. Publishers,* 1996;4-5:457-459

43) Unal M. Genel Cerrahi, Unal Değeri (ed) *Nobel Tıp Kitabevi* 1995: 279-296

44) Bland, K.I. Copeland E.M: *The breast*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991 58 - 9

45) Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000;355:270-274

46) A. Evans, *Hormone replacement Therapy and Mammographic Screening: Clinical Radiology* 2002;57:563-564

47) Ferg SA. Breast masses: Mammographic and sonographic evaluation. *Radiol Clin North*

Amer 1992;30:67-92

48) Cardenosa G, Eklund GW. Benign Papillary Neoplasms of the Breast: Mammographic Findings. Radiology 1991;181:751-55

49) Tuncel Ercan. Klinik Radyoloji, Guneş&Nobel Tıp Kitabevleri, 1998;29-47

50) 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

51) 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

52) Trichopoulos D, McMahon B, Cole P. et al. The Menopause and Breast Cancer Risk. JNCI 1972;48:605-09.

53) Jennifer A. Harvey: Use and cost Of Before Imaging for Postmenopausal Women Undergoing Hormone Replacement Therapy American Journal Of Radiology. 1999;172:1615-1619

54) Schairer C. et al. Menopausal Estrogen and Estrogen –Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk. JAMA 2000;283:485-91

55) Handel E, Reynolds et al. Fixed Facility Workplace Screening Mammography. American Journal Of Radiology 1997;168:507-10

56) Hildret NG, Shore RE, Dvoretzky PM. The Risk Of Breast Cancer After Treatment Of Hodgkin's Disease. JNCI 1993;85:25-29

57) Genetic Screening for Breast Cancer. New England Medical Journal 1997;336:1401-8

58) Genetic Screening for Breast Cancer. New England Medical Journal 1997; 336: 1409-15

59) 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

60) Gilda Cardenosa. Breast imaging companion. Lippincott-Raven, 1997;2:154-58

61) Dahnert W. Radiology Review Manuel. Fourth Ed. 1999;455-6

62) Hikmet Hassa. Klinikte Menopoz. Değerlendirme ve yönetim. İstanbul 1996;45-60

63) Frederick F, Margolin et al. Mammographic Changes After Hormone Replacement Therapy In Patients Who Have Undergone Breast Irradiation. American Journal Of Radiology 1999;172:1615-9

64) Laya MB, Gallarher JC. Scheiman JC, Larson EB, Watson P, Weinstein L. Effect Postmenopausal hormonal Replacement Therapy on mammographic density and parenchymal pattern. Radiology 1995;196:433-7

- 65) Kavanagh AM, Mitchell H, Graham GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000;355:270-4
- 66) Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 41
- 67) Rutter CM, Mandelson MT. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation and continuing use of hormone replacement therapy *JAMA* 2001;285:1839-1840
- 68) Marchesoni D, et al. Postmenopausal hormone Therapy and mammographic breast density *Maturitas* 2005;3:59-64
- 69) 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
- 70) 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.
- 71) Tayfun Kutlu et al. Mammographic breast density changes after 1 year of Tibolone use *Maturitas* 2004;48:113-136
- 72) Colacurci N, Fornara F, De Franciscis P. Effects of different Types of hormone replacement therapy on mammographic density *Maturitas* 2001;40:159-64
- 73) Erel CT, Elter K, Akman cersavasti G, et al Mammographic changes in women receiving Tibolone therapy. *fertil Steril* 1998;69:870-875
- 74) Nur Hilal Bulbul, Ozden S, Dayicioglu V, Effects of hormone replacement therapy on mammographic findings *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:5-8
- 75) Bisanti T, et al. Effects of hormonal replacement therapy on breast density in postmenopausal women. *Minerva Ginecol* 2004;56:125-30
- 76) Christodoulakos GE, Lambrinoudoks IV, Mammographic changes associated with raloxifene and Tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study *Menopause* 2002;2:110-6
- 77) Jackson VP, et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women. *American Journal of obstetrics and Gynecology* 2003; 188:389-94
- 78) Abdullah KN, Raof A. Effectiveness and safety of raloxifene in post-menopausal females. *coll physicians Surg pak* 2005;15: 266-69
- 79) Freedman M, et al. Digitized mammography. A clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo *J Natl Cancer inst* 2001;93:51-56

- 80) Junkermann H, Von Holst influence of different HRT regimens on mammographic density *Maturitas* 2005;14: 105-10
- 81) Ahmet Tuncay Turgut, Fahrettin Hasırcıoğlu MN-Klinik bilimler&doctor 2001;7:540-549
- 82) Selma Tukel, Ayşe Tuba Karagule MN-Gynecology obstetrics&Reproductive medicine 2002;8:42-47
- 83) Marsahal W A, Taner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44: 291-303
- 84) Iglehart J.D.:The Breast Textbook of Surgery,15.Edition Sabiston D.C.; E.B. Saunders Company,Philadelphia 1997,555-584
- 85) İnce U; Memenin anatomisi. Meme kanseri,(derleyen)Topuz E, İstanbul U.Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1997,1-15
- 86) Kopans DB. Breast İmaging. Philadelphia: JB Lippincott.1998: 30-40
- 87) Lawrence RA, Lawrence RM. Physiology of lactation. In Lawrence RA, Lawrence RM(eds): Breastfeeding: a guide for the medical profession 5th Ed.St. Louis: Mosby Inc. 1999;3:59-94
- 88) Fendrick JL, Raafat AM, Halsam SZ. Mammary gland growth and development from the postnatal period to postmenopause: Ovarian steroid receptor ontogeny and regulation in the gene in human breast. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998;3:37-48
- 89) Anderson E,Clarke RB, Howell A.EStrogene responsiveness and control of normal human breast proliferation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998;3:23-35
- 90) Christin-Maitre S,Chabbert-Buffet N,Bouchard P.Action of estrogen and progesterone at the cellular level. In Fraser IS, Jansen Rps, Lobo RA, Whitehead MI(eds):Estrogen and progestogens in clinical practice. London: Churchill Livingstone
- 91) Hindle WH. Effect of estrogen and progesterone on the breast. In Fraser IS, Jansen RPS, Lobo RA, Whitehead MI(eds):Estrogen and progestogens in clinical practice. London: Churchill Livingstone 1998: 16;187-194
- 92) Shyamala G.Progesterone signaling and mammary gland morphogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999;4:89-104
- 93) Yen SSC, Jaffe RB. Prolactin in human reproduction. In Yen SSC, Jaffe Rb, Barbieri RL(eds): Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management.4th Ed. Philadelphia: W.B.Saunders Co.1999;9:257-283

- 94) Rosenbloom A.L, Breast Physiology: Normal and Abnormal Development and Function. The Breast Comprehensive, ve Management of Benign and Malign Diseases. Volume I Ed Kirby I Bland, Edward M. Copeland III. İkinci Baskı W.B. Saunders USA, 1988, ss:38-50 S. Spratt. 4. Baskı, W.B. Saunders, USA, 1999, ss:43-51
- 95) Haagensen C.D; The normal physiology of the Breast S. Chapter 2. Diseases of the Breast. Ed. CD. Haagensen, 3. baskı, W.B. Saunders, Philadelphia, 1986, ss 47-55
- 96) Brinton L.A., Hoover R.N., Schlo M., Fraumeni J.F.; Menaupausal estogene use and risk of breast cancer. Cancer, 1981, 47; 2517-2522
- 97) Mazrchant D.J.; Breast disease and the gynecologist current problems in obstetrics, Gynecology and Fertility, 1992, 15; 12
- 98) Kosebay D., Beşe T., Demirkıran F.; Postmenopozal donemde ostrojen replasman tedavisi ve meme kanser ilişkisi, Jinecol obst Der 1995, 9; 177-181
- 99) U. Berk-E. Işıkman-H. Sumer. Klinik Radyodiyagnostik. İstanbul 1997; 30-40
- 100) John H. Juhl, Andrew B. Crum et al.: Essential of Radiologic İmaging. 6th ed. Philadelphia: JB. Lippincot Company, 1993; 4
- 101) Stewart C. Buschong. Radiologic Science for Technologists. St Louise Toronto, The C.V. Mosby Company. 1984; 317-320
- 102) Koppans DB. Breast İmaging. Philadelphia: JB Lippincott. 1989; 220-223
- 103) Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A metaanalysis. JAMA 1995; 274(5): 381-382
- 104) Thurfjell EL, Lindgren JA. Breast cancer survival rates with mammografic screening: Similer favorable survival rates for women younger and those older than 50 years. Radiology 1996; 201(2): 309-316
- 105) Wolfe JN: Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. AJR 1976a; 126: 1130-1139
- 106) Wolfe JN: Risk for breast cancer development determined by mammographic paranchymal pattern. Cancer 1976b; 37: 2486-2492
- 107) Beute BJ, Kalisher L, Hutter RVP: Lobuler karsinoma in situ of the breast: Clinical pathologic and mammographic features. AJR 1991; 157: 257-265
- 108) Koppans DB. Breast Imaging. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997
- 109) Roebuck EJ. Clinical Radiology of the Breast. Heinemann Medical Book, 1989
- 110) Sickles EA. Management of probably bening lesions. İn a caterogical course in Breast Imaging, Chicago; Radilological Society of North America, 1995: 133-8
- 111) Homer MJ. Mammographic interpretation: A pratical approach. McGraw Hill Company, 1991

- 112) Swam CA, Kappans DB, Koerner FC. The halo sign and malignant breast lesions Am J Roentgerol,1987;149:1145-7
- 113) Hikmet Hassa. Klinikte Menepoz; Değerlendirme ve Yonetim.İstanbul1999;45-60
- 114) Gambrell R.D.Jr, Maiser RC, Sanders Bl. Decresed incidence of breast cancer in postmenopause estrogene-progesteogene users. Obstet Gynecol 62:435,1983
- 115) Gamrell R.D.JR; Management of hormon replacement therapy side effect. Menopause 1:67;1994
- 116) Lerner S.;Counseling the patient at menopause concerning hormon replacement therapy.Menopause 2:175,1995
- 117) Andres AC Stronge R.Apoptosis in the estrous and menstrual cycles. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1999;4:221-228
- 118) Henry RA.,Hormon replacement Therapy and the Memopause.Third edition,Schering AG,Berlin 2000
- 119) Park JJ, Pike MC, Park JM, Pres MF: Hormones and Breast cell proliferation. In Lobo, RA(ed), Treathment of the postmenopausal woman; Basic and Clinical aspect, Lippncott Williams &Wilkins, Philedelphia, p 473,1999
- 120) Sodervist G.,Shoultz B.:Progesteron and breast epithelial proliferation.İn studd(ed),;The management of the menopause.The millennium review.The parthenon publishing Group.New York p 237,2000
- 121) Shairen C.,Luban J,Troisi R,Sturgeon S,Brinton I,Hoover R;Menopausal estrogen and estrogen-progestine Replacement Therapy and Breast Cancer Risk.JAMA,283;485,2000
- 122) Sahten RC,;Benign bre ast Disease.Advences in Menopause:Diagnostic and therapeutic concideration.Thirty First annual postgraduate program ASRM,San Francisco,3-4,10,1998
- 123) Clemons M,Goss P,; Estogene and the risk of Breast cancer.NJEM.344:276,2001
- 124) Sitruk-Ware R,Plu – Bureau G;Progestogen use and breast cancer. In the management of the menopause. The Portheronos Publ. New York, p 203,1997
- 125) Wren BG; Hormon Replasment Therapy and breast cancer. Eur. Menopause J.2:13,1995
- 126) Ross RK.,Paganini –Hill A.,Wan PC.,Pike MV.;Efeect of hormon replasment thearapy on breast cancer risk;Estrogen versus Progestin J.Natl Cancer İnst 92:328,2000
- 127) Shairen C.,Luban J,Troisi R,Sturgeon S,Brinton I,Hoover R;Menopausal estrogen and estrogenprogestine Replacement Therapy and Breast Cance Risk.JAMA,283;485,2000
- 128) Boyd NF.,Byng JW,Jong RA et al .:Quantitaty Classifikasyon of mammografik densiries and breast cancer risk:result from the Canadion National Breast Screening Study.J Natl Cancer İnst 87:670.1995

- 129) Laya MB.,Gallgher JC.,Schereiman JS et al;Effect of postmenopausal hormon replacement therapy on mammografik density and paranchimal pattern.Radyology
- 130) Sala E.,Warren R.,McCann J et al:High risk mammografic parenchimal patterns,hormon replacement therapy and other risk factor;a case control study.İnt J Epidemiol 29:629,2000
- 131) Yang CP.,Daling JR.,Band PR.,Gallgher RP.,White E,Weiss NS.: Noncontraceptive hormon use and risk of breast cancer Cancer causes and Control 1992:3:475-9
- 132) Newcomb PA.,Longnecher MP.,Stoner BE.,Mittendorf R.,Baron J.,Clapp RW,Bogdan G,Willet WC;Long-term hormon replacement therapy and risk of breast cancer and postmenopausal wonem Am J Epidemiol 1995 142:788-795
- 133) Aksel S. Menopozda Estrojen ve Progesterin Tedavisi.Atasu T.,Şahmay S.Reproduktif Endokrinoloji.Teknografik-İstanbul-1996-s.443
- 134) Woodruff D:İncidence of endometrial hiperplasia in postmenopausal women taking cojuagated estrogens with medroxiprogesteron asetate or conjuated estrogens alone , Am J Obstet Gynecol,170:1213-23 1994
- 135) Sutherland RL.,Watts CKW,Musgrove EA.,;Cell cycle control by steroid hormones in breast cancer:implication for endocrine resistence Endocrinol Rel Cancer 1995;2,87-96
- 136) Longman SM.Buerhring GC.;Oral contraceptius and breast cancer.Cancer1987;59:281-7
- 137) Clarke CL., Sutherland RL.;Progesterine regulation of celluler proliferation.Endocr Rev.1990:11:266-301
- 138) Valgel PM,Geogiade NG,Fetter B.E.,Vogel F.S.,McCarty KS:The corrlation of histologic changes in the human breast with the menstruel cycle Am JPathol 1981;104:203-34
- 139) Palmer JL.,Rosenberg L.,Clark EA;Miller DR.,Shapiros S.;Breast cancer risk after estrogen replacement therapy.Am J Epidemiol 1991;134:1386-1395
- 140) Yang CP., Daling JR.,Band PR.,Gallgher RP.,White E,Weiss NS.: Noncontraceptive hormon use and risk of breast cancer Cancer causes and Control 1992:3:475-9
- 141) Rohan TE, Miller AB. Hormone replacement therapy and risk of benign proliferative epitelial disorders of the breast. Eur J Cancer Prev.1999 Apr;8(2):123-30
- 142) Colditz GA., Hankinson SE.,Hunter DJ,et al;The use of estrogen and progesterine and the risk of breast cancer in postmenopausal women N Eng J Med 1995 ; 332 : 1589 - 93
- 143) Ewertz M.; İncfluence of noncontraceptive exogeneous sex hormones on breast cancer risk in Denmark İnt J Cancer 1988;42:832-8
- 144) Steinberg K.,Thackers S.,Smith S et al;A metaanalisıs of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer JAMA 1991:265:1985-90

- 145) Arenas MS.,Rodriguez MD.,Canteras RR,Cvanillas AB.,Varges Rg;Menopausal hormon replacement thrapy and breast cancer:A meta –analysis Obstet gynecol ; 1992 ; 79;286-94
- 146) Dupond W.,Page D;Menapousal estrogen replacement therapy and breast cancer Arch Intern Med.1991 151;67-72
- 147) Berkvist L.,Adami H.Persson I et al:The risk of breast cancer after estrogen and estrogene progestogene replacement N Eng J Med 1989;321:293-7
- 148) Hunt K., Vessey M.,McPherson K.,Coleman M.,;Long-termsurvellance of mortality and cancer incidence in women receiving hormon replacement therapy Br J Obstet Gynecol 1987;94:62-35
- 149) Dupont WD, Page DL, Parl FF, Plummer WD, Scahvyler PA, Kasami M, Jensen RA. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. Canser 1999 Mar15;85(6):1277-83
- 150) Dupont WD. Breast Canser and hormone replacement therapy. N Engl Med.1999 Nov 16;333 (20):1356-7;discussion 1357-8
- 151) Gambrell RJ.;prevention of endometrial cancer with progestogens.Maturitas1986;8;159 68
- 152) Pesson I.,Adami Ho.,Eklund G.,et al; The risk of endometrial neoplasia and treathment with estrogens and estrogen-progestegen combination.Acta obstet Gynecol Scand 1986;65:211-17
- 153) Guyton AC.; Texbookof medical Physiology.6th ed.Philedelphia:WB Saunders Company 1981
- 154) Anderson Tj., Batterskby S.,King RJB.,Pherson K.;Breast epitheial responses and steroid reseptors during oral contraceptive use.Human Pathol 1989;20:1139-44
- 155) Ferguson DJP, Anderson TJ; Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the resting human breats. Br J Cancer 1981;44;177-81
- 156) Longacre TA.,Barlow SA.;A correlative morphologic studuy of human breast and endometrium in the menstruel cycle Am J Sungh Pathol 1986;10382-93
- 157) Pike MC.,Spicer DV.,Dahmoust L.,Pres M;Estrogens,progestogens,normal breats prpliferation and breast cancer risk ;Endocr Rev 1993;15:17-35
- 159) Spicer DV.,Pike MC.,The prevention of breast cancer throught reduced overyan steroid exposure.Acta Oncol 1992,31:167-74
- 160) Gambrell RD.;The role of hormones in the etiology of breast and endometrial cancer Anca costet Gynecol Scand 1979;(sipple 88):73-80

- 161) Nachtigall MJ, Smiler Sw, Nachtigall RD, Nachtigall RH, Nachtigall LE incidence of breast cancer in a 22 year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80:827-30
- 162) Plu-Brueau G., Sitruk-Ware R., Thalaband JC., Mauvais-Janvis p., Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort of postmenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994;70:270-7
- 163) Skegg DCG, Noonon EA, Paul C, Spears GFS, Meirik G, Thomas DB. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer; A pooled analysis of the world Health Organization and New Zealand Studies. *Jama* 1995;273:799-804
- 164) Laya MB, Gallagher LC, Schreiman JS, Larson EB, Watson P, Weinstein L. Effect of postmenopausal hormonal Replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995; 196(2):433-7.
- 165) Erel CT, Elter K, Akman C, et al. Mammographic L- changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998;69(5):870-5.
- 166) Rosenberg RO, Hunt WC, Williamson MR, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiol* 1998;209(2):511-8.
- 167) Margolin FR, Denny SR, Geirand CA, Jacobs RP. Mammographic changes after hormone replacement therapy in patients with a history of breast irradiation. Case-control study of increased mammographic breast density who have undergone breast irradiation. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172(1):147-50
- 168) Ozdemir A, Konus O, Nas T, Erbas G, Cosar S, Isik S. Mammographic and ultrasonographic study of changes in the breast related to HRT. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;67(1):23-32.
- 169) Sala E, Warren R, McCann J, Duffy S, Luben R, Day N. High-risk mammographic parenchymal patterns and hormone replacement therapy: a case-control study. *Int J Epidemiol* 2000;29:629-36.
- 170) Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, Segert OI, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation and continuing use of hormone replacement therapy.
- 171) Sendag F, Cosan Terek M, Ozsener S. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone therapy on mammographic breast density and breast, *JAMA* 2001;285(2):171-6.

172) Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Mele D, Palermo M, del Ve W. Effects of a short-term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density. *Fertil Steril* 2001;76:451-5.

173- Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z, Soderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effect of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climac- mammographic breast density. Maturitas* 2003 ;45(2): 109- 18.

174) Erel CT, Esen G, Seyisoglu H, et al. Mammographic density isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, *Maturitas* 2001;40(2): 151-7.