



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**

**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**POSTMENOPOZAL VAJİNAL ATROFİSİ OLAN
HASTALARDA; VAJİNAL ÖSTROJEN, VAJİNAL PROMESTRİEN VE
VAJİNAL HYALÜRONİKASİT UYGULAMALARININ ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GÖKÇEN İLHAN

KASIM- 2013

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**POSTMENOPOZAL VAJİNAL ATROFİSİ OLAN
HASTALARDA; VAJİNAL ÖSTROJEN, VAJİNAL PROMESTRİEN VE
VAJİNAL HYALÜRONİKASİT UYGULAMALARININ ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GÖKÇEN İLHAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ARİF SERHAN CEVRİOĞLU

KASIM- 2013

ONAY

Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu danışmanlığında Araştırma Görevlisi Dr. Gökçen İlhan tarafından tez başlığı “Postmenopozal Vajinal Atrofisi olan hastalarda ;Vajinal östrojen, Vajinal Promestrien ve Vajinal HyalüronikAsit uygulamalarının etkinliğinin karşılaştırılması” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı/..../.....tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Yüksek Lisans/Doktora Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.....

Enstitü Müdürü

BEYAN

“Postmenopozal Vajinal Atrofisi olan hastalarda ;Vajinal östrojen, Vajinal Promestrien ve Vajinal HyalüronikAsit uygulamalarının etkinliğinin karşılaştırılması ” başlıklı tez araştırması, T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu’ndan ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan 12 / 06 /2013 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 01/ 11 / 2013

Dr. Gökçen İLHAN

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu'na ve değerli hocam Prof. Dr. Selçuk Özden'e, tezimin son halini almasında yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr Nermin Akdemir'e, birlikte çalıştığım tüm uzman doktorlar, asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane hemşirelerine ve personellerine,

Sitolojik preperatlarımı titizlikle değerlendiren Patoloji Uzmanı Dr Muzaffer Yıldırım'a,

Verilerimin analizini büyük bir dikkatle değerlendiren Biyoistatistik ABD Öğretim Görevlisi Yrd.Doç.Dr.Ünal Erkorkmaz'a,

Beni büyütüp yetiştiren ve her zaman destek olan çok değerli aileme,

Her zaman yanımda olan, her türlü zorluğu benimle paylaşan sevgili eşime ve çocuklarıma

Sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Gökçen İLHAN

“Bu çalışma SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir”

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ONAY	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iiv
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
TÜRKÇE ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. GİRİŞ	1
1.2. AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.MENOPOZ TANIMI	3
2.1.1. Menopozda Görülen Hormonal Değişiklikler.....	5
2.1.2. Menopozda Klinik Bulgu Ve Semptomlar.....	6
2.1.2.1. Erken semptom ve bulgular.....	7
2.1.2.1.1. Vazomotor Semptomlar	7
2.1.2.1.2. Menopozda Psikoseksüel Değişiklikler	8
2.1.2.1.3. Menopozda Ürogenital Atrofik Değişiklikler	9
2.1.2.2. Geç semptom ve bulgular.....	12
2.1.2.2.1. Kardiovasküler Sisteme Ait Değişiklikler.....	12
2.1.2.2.2. Menopozda Kemik Metabolizmasındaki Değişiklikler Ve Osteoporoz.....	13
2.2.MENOPOZ TEDAVİSİ	15
2.2.1. Postmenopozal Hormon Tedavisi	15
2.2.1.1. Hormon tedavisinin kontrendikasyonları	16
2.2.1.2. Postmenopozal hormon tedavisinde kullanılan ilaçlar	16
2.2.1.2.1. Östrojenler.....	16
2.2.1.2.1.1. Doğal ve doğala yakın östrojenler.....	16
2.2.1.2.1.2. Sentetik östrojenler.....	17
2.2.1.2.1.3. Oral östrojenler.....	17
2.2.1.2.1.4. Parenteral östrojenler.....	18

2.2.1.2.1.4.1. Transdermal Östrojenler.....	18
2.2.1.2.1.4.2. Transvajinal Östrojenler.....	18
2.2.1.2.1.4.3. Perkutanöz Östrojenler.....	19
2.2.1.2.1.4.4. Subkutaneal Östrojen Preparatları-İmplantlar.....	19
2.2.1.2.1.4.5. İntranazal Spreyler Ve Dil Altı Östrojenler.....	19
2.2.1.2.1.4.6. Enjektabl Östrojenler.....	19
2.2.1.2.2. Progesteronlar.....	20
2.2.1.2.2.1. Pregnan Gurubu.....	20
2.2.1.2.2.2. Estran Gurubu.....	20
2.2.1.2.2.3. Gonan Gurubu.....	20
2.2.1.2.3. Androjenler.....	21
2.2.1.2.4. Tibolon.....	21
2.2.1.2.5. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM).....	22
2.2.1.3. Hormon Tedavisinin Riskleri.....	22
2.2.1.3.1. Endometrium Kanseri.....	22
2.2.1.3.2. Meme kanseri.....	22
2.2.1.3.3. Safra kesesi hastalıkları.....	24
2.2.2. Postmenopozal Diğer Tedaviler - Nonhormonal Tedaviler.....	24
2.2.2.1. Selektif serotonin reuptake inhibitörleri.....	24
2.2.2.2. Alfa adrenarjik agonistler.....	25
2.2.2.3. Naturel (alternatif) tedaviler.....	25
2.2.2.3.1. Fitoöstrojenler.....	25
2.2.3. Postmenopozal Dönemdeki Vajinal Atrofi Tedavisi.....	26
2.2.3.1. Östradiol Vajinal Tablet.....	27
2.2.3.2. Promestrien Vajinal Yumuşak Kapsül.....	27
2.2.3.3. Hiyalüronik Asit Vajinal Ovül.....	29
2.2.3.4. Genistein.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. OLGU SEÇİMİ.....	32
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ.....	73
KAYNAKLAR.....	74

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AS	:Androstenedion
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
DHEA	: Dehidroepiandrostenoidon
DHEASO4	: Dehidroepiandrostenoidon Sülfat
DEXA	: Dual X-ray Absorptiometry ‘’
DM	: Diabetes Mellitus
E2	: Östradiol
E1	: Östron
FDA	: Food and Drug Administration
FSH	: Follikül Stimüle Edici Hormon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HT	: Hormon tedavisi
IU	: İnternasyonal Ünite
KEE	: Konjuge equin östrojen
LH	: Luteinizan Hormon
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
N	: Grupların eleman sayısı
NETA	: Noretisteson asetat
SAT	: Son adet tarihi
SHBG	: Seks hormon binding globüline
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SS	: Standart sapma
TG	: Trigliserit
TK	: Total kollesterol

TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TTS	: Transdermal Therapeutic System
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHI	: Kadın sağlığı çalışması
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
3-β HSD	: 3- β hidroksi steroid dehidrogenaz

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Demografik özellikler	39
Tablo 2. Hastaların menopoz sebebine göre dağılımı	39
Tablo 3. Hastaların Vücut kitle indeksleri	40
Tablo 4. Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında vazomotor semptomların şiddetinin karşılaştırılması	41
Tablo 5. Hastaların parite sayıları	42
Tablo 6. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında seksüel aktivite sıklığının (sayı / ay) karşılaştırılması	42
Tablo 7. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında vajinal kuruluk hissini şiddetinin karşılaştırılması	44
Tablo 8. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında vajinal ağrı hissini şiddetinin karşılaştırılması	45
Tablo 9. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında disparoni şiddetinin karşılaştırılması	46
Tablo 10. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında vajinal yanma hissini şiddetinin karşılaştırılması	47
Tablo11. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında komposit skor değerleri	48
Tablo 12. Her 3 grupta Disparoni yönünden Visuel Analog Scalanın (VAS) tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi	49
Tablo 13. Her 3 grupta VMI ile Disparoni yönünden Visuel Analog Scalanın tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi	49
Tablo 14. Her 3 grupta tedavi öncesi ve sonrası VMI ile komposit skor arasındaki ilişki	50
Tablo 15. Her 3 grupta Tedavi öncesi ve sonrasında vajinal pH'ın karşılaştırılması	51
Tablo 16. Her 3 grupta Tedavi öncesi ve sonrasında vajinal pH ile VMI karşılaştırılması	52
Tablo 17. Her 3 grupta Tedavi öncesinde Pap Smearda atrofi bulunma sıklığının karşılaştırılması	52
Tablo 18. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında visüel değerlendirmede vajinal epitelyal atrofi görünümünün şiddetinin karşılaştırılması	53

Tablo 19. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında endometrium kalınlığının karşılaştırılması	54
Tablo 20. Tedavi öncesinde ve sonrasında Gruplardaki Serum FSH ve E2 seviyeleri	55
Tablo 21. Tedavi öncesinde ve sonrasında gruplardaki vaginal sürüntüde Süperficial, İntermediate ve Parabazal hücre ortalamaları	57
Tablo 22. Gruplardaki Tedavi öncesinde ve sonrasında vaginal sürüntüde Vajinal Matürasyon İndeksi	58
Tablo 23. Gruplardaki Tedavi öncesinde ve sonrasında menopoz semptomlarının şiddeti	59
Tablo 24. Her 3 grupta şikayetlerinin azaldığını-tedavinin etkisini ilk hissettikleri hafta	60
Tablo 25. Her 3 grupta Tedavi sırasında bildirilen yan etkiler ve görülme sıklıkları	61

ÖZET

AMAÇ:

Postmenopozal Vajinal Atrofisi olan hastalarda; Vajinal östrojen, Vajinal Promestrien ve Vajinal HyalüronikAsit uygulamalarının etkinliğinin karşılaştırılması.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışma Ocak - Ağustos 2013 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma prospektif, randomize, kontrollü ve tek kör metodla yapıldı. Çalışmaya 140 olgu ile başlandı ancak 91 hasta ile tamamlanabildi.

Birinci gruba (n= 30) Östradiol 25 mg Vajinal tablet, İkinci gruba (n= 30) Promestrien 10 mg Vajinal Yumusak Kapsül verildi, Üçüncü gruba (n= 31) Hyaluronik asit Vajinal Ovül verildi. Toplam tedavi süresi 8 hafta olarak uygulandı

Tedavi öncesinde ve sonrasında vaginal atrofi semptom ve şiddeti sorgulanarak kompozit skorlama yapıldı. Cinsel aktivite sıklığı sorgulandı. Jinekolojik muayenede sitopatolojik inceleme için örnek alındı, vajinal atrofi derecelendirildi ve pH bakıldı. TV USG ile endometrial kalınlık ölçüldü.

İstatiksel değerlendirmede Kolmogorov-Smirnov ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı.

BULGULAR :

Her üç ilacın, tüm vajinal atrofi semptomlarını ve kompozit skor değerlerini, Vajinal pH'ı azalttığı saptandı. İlaçların etkinlikleri yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tedavi sonrasında vaginal sürüntü Vajinal Matürasyon İndeksi (VMI)' nin tüm gruplarda anlamlı derecede arttığı saptandı. Ancak bu etkinin Östradiol grubunda, Hyaluronik asit grubuna göre daha fazla olduğu bulundu.

Tedavi sonrasında tüm gruplarda endometrium kalınlığı, Serum FSH ve E2 seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadı.

Tüm gruplarda vajinal atrofi semptomları iyileşti. Hastaların semptomlardaki iyileşmeyi ilk hissettikleri zaman promestrien ve hyaluronik asit grubunda 3. hafta iken, östradiol grubunda 4. hafta olarak saptandı.

Seksüel aktivite sıklığı, tedavi öncesi ve sonrası vajinal Östradiol ve Hyaluronik asit grubunda değişmedi. Ancak promestrien grubunda, tedavi öncesi ve sonrası Seksüel aktivite sıklığı arasında farklılık bulundu ($p= 0.020$).

SONUÇ:

Çalışmamızdaki her üç ilaç vajinal atrofi semptomlarını, vajinal pH değerlerini ve VMI skorlarını olumlu yönde etkilemiştir.

Tedavi sonrasında ilaçlar arasında iyileştirici etki açısından bir fark bulunmamıştır. Yan etkilerin sıklığı yönünden de gruplar arasında farklılık bulunamamıştır.

Vajinal atrofi semptomlarının düzeltilmesi amacıyla her üç ilacın da benzer düzeyde etkili olduğu söylenebilir. Postmenopozal vajinal atrofi tedavisinde östrojen kullanması istenmeyen durumlarda Hyaluronik asid ve Promestrien de etkili tedavi seçenekleri olarak sunulabilir.

ANAHTAR KELİMELER:

Vajinal östradiol, vaginal promestrien, vaginal hyalüronik asid, postmenopozal vajinal atrofi, vajinal matürasyon indeksi

SUMMARY

OBJECTIVE:

In this study, it is aimed to compare the effectiveness of treatments of vaginal estrogen, vaginal promestrien and vaginal hyaluronic acid for the patients with postmenopausal vaginal atrophy.

MATERIALS AND METHODS:

This study was performed between January – August 2013 and it was carried prospectively, randomized, controlled and single blind. The study was started with 140 patients, but was completed with 91 patients.

The first group was given (n = 30) Estradiol 25 mg Vaginal tablets, the second group was given (n = 30) Promestrien 10 mg Vaginal Soft Capsules and the third group was given (n= 31) Hyaluronic acid vaginal pessaries. Total duration of treatment was administered for 8 weeks.

Patients before and after treatment: Vaginal atrophy symptoms and its severity were questioned and composite scores were calculated. The frequency of sexual activity was examined. In gynecological examinations vaginal smear were taken for cytopathologic findings. Vaginal atrophy was scaled and pH was observed.

In statistical evaluation Kolmogorov-Smirnov and Kruskal Wallis tests were used.

RESULTS:

It is determined that three drugs decreased all vaginal atrophy symptoms, composite score values and vaginal pH. Statistically significant differences weren't detected in the comparison of the effectiveness of the three drugs.

After the treatment the vaginal smears Vaginal Maturation Index (VMI) increased significantly in all groups. But this effect was significantly more in the Estradiol group compared to Hyaluronic acid.

After the treatment there were no statistically significant change found in terms of endometrial thickness, Serum FSH and E2 levels in all three groups

All groups asked for the beginning of relief from vaginal atrophy symptoms. Relief from symptoms started at third week in promestrien and hyaluronic acid groups while it is started at fourth week in estradiol group.

In terms of the frequency of sexual activity no considerable change were found before and after the treatment in vaginal estradiol and Hyaluronic acid groups. But there was some difference found between pre and post treatment sexual activity frequency within the promestrien group (p:0.02).

CONCLUSION:

In our study all three drugs affected Vaginal Atrophy Symptoms, vaginal pH values and VMI scores positively.

After treatment in terms of curative effects among drugs no statistically significant difference were found. No differences were also found in terms of the frequency of side effects among the groups.

It can be said that in order to improve the symptoms of vaginal atrophy all three drugs have similar effects. In the treatment of postmenopausal vaginal atrophy when oestrogen isn't wanted to be used Promestrien and vaginal Hyaluronic acid can be presented as alternative effective choices.

KEY WORDS:

Vaginal estradiol, vaginal promestrien, vaginal hyaluronic acid, postmenopausal vaginal, atrophy, Vaginal Maturation Index

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1.GİRİŞ

Menopoz kadında over aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. Eski Yunanca'daki men (ay) ve pausis (sonlanma) kelimelerinden köken almaktadır, sözlük anlamı “ son adet ” tir. Adet kanamalarının kesin olarak bitmesi anlamına gelmektedir.

Menopoz, Klimakteryum içerisinde bir nokta olarak kabul edilir ve üzerinden 1 yıl geçtikten sonra tanı konulabilir. 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 Yunanca merdiven kelimesinden üretilen “klimakteriyum” ise kadın hayatının üretkenlik çağından perimenopozal geçiş devresi ve menopozdan geçip postmenopozal yıllara ulaştığı dönemi gösterir.

Klimakteriyumda azalmış overyan foliküller ve ona bağlı gelişen östrojen kaybıyla ilişkili olan semptomlar şunlardır:

1-Menstrüel sıklularda düzensizlik

2-Vazomotor semptomlar

3-Ürogenital atrofi

4-Östrojenin uzun vadede eksikliğine bağlı sağlık problemleri; osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar.

Östrojen eksikliğine bağlı semptomlar hemen ortaya çıkarken, postmenopozal dönemde kadına ağır morbidite ve mortalite yükleyen kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoza bağlı patolojiler, geç dönemde ortaya çıkmaktadır.

Sonuçta menopozun sebep olduğu, rahatsız edici birçok semptomu, hormon tedavisi gidermekte ve osteoporozu önlemektedir. Bu nedenle de günümüzde yaygın kullanım alanı bulmaktadır.

Menopoz sonrası overyan östrojen üretiminin azalmasına bağlı olarak, vajende ve diğer östrojen bağımlı dokularda atrofik değişiklikler ortaya çıkar.

Vajen epitelindeki östrojen eksikliğine bağlı ortaya çıkan vajinal kuruluk, yanma, kaşıntı, dispareni gibi semptomlar Vajinal atrofi semptomları olarak değerlendirilir. Postmenopozal vajinal atrofi semptomlarının kadınların hayat kalitesini kötü etkilediği bilinmektedir

Vajinal atrofi tedavisinde düşük doz östrojenin topikal vajinal uygulanması vajinal kuruluk-dispareni gibi atrofik vajinit semptomlarının tedavisinde etkili ve güvenlidir. Lokal östrojenden başka, aynı amaçla promestrien (östrojen analogu) kullanılabildiği gibi hormonal olmayan; hyalüronik asit, su bazlı kayganlaştırıcılar, vajinal nemlendiriciler, vitamin E içeren yağlar da kullanılabilir.

Östrojen bağımlı kanserler gibi Hormon tedavisinin kontrendike olduğu, ya da hasta tarafından kullanılmak istenmediği durumlarda östrojene alternatif ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Vajinal atrofide vajinal östrojen uygulaması, genel olarak kabul görmüş bir tedavi protokolü olmasına rağmen östrojen bağımlı kanser gibi hastalığı olan kadınlarda kontrendikedir.

Promestrien: bir östrojen analogu olup, alt genital bölge mukozasında lokal östrojenik etki ile trofik etki yapar ve vajinal pH ı düşürür. Lokal uygulandığında sistemik etki yapmaz.

Hyalüronik asit: menopozda vajendeki kollojenin miktarının ve su tutma kapasitesinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan atrofi durumunda, onarım sürecine yardımcı olmak için kullanılabilir.

Menopoz sonrası ortaya çıkan östrojen eksikliğinden kaynaklanan vajinal atrofi ve distrofilerde, dokunun iyileşmesine yardımcı olmak üzere her üç ilacın endikasyonu bulunmaktadır.

1.2.AMAÇ

Bizim bu çalışmada amacımız; 1 yıl ve daha fazla süredir menopozda olan kadınlarda, her üç ilaç için başlangıçta ve 2 aylık tedavi sonrasında: klinik değerlendirme, menopoz semptomlarını değerlendirme formu, laboratuvar tetkikleri ve vajinal sitolojik inceleme kullanılarak, ilaçların etkinliklerinin hem vajinal epitelyum üzerinde yaptığı değişikliklerin sitolojik olarak incelenmesiyle hem de semptomlarda oluşturduğu değişiklikleri karşılaştırarak değerlendirilmesi ve birbiriyle kıyaslanması amaçlanmaktadır.

Böylece farklı hastalara uygun tedavi alternatifleri uygulanabilmesi önerilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.MENOPOZ TANIMI

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) bu konudaki komitesinin önerdiği ve yaygın olarak kabul görerek kullanılan tanıma göre “ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanması”dır (Turfanda ve Turfanda, 2008). Ancak 12 aylık amenore sonucu kesin tanısı konulabilir.

Klimakteryum 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. 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. 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. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre başlıca üç bölüm altında incelenir

WHO klasifikasyonuna göre Klimakterium (Turfanda ve Turfanda, 2008)

1-Premenopoz; Menopozal geçiş dönemini ifade eder. Overde yetmezlik başladıktan sonra menopoza kadar geçen süredir. Bu dönem ilk menopoz semptomlarının görüldüğü klimakterium başlangıcından, son adet zamanına kadar devam eder. Genelde premenopoz 40 yaşlarında başlar.

2-Menopoz; Son adet kanamasını ifade eder.

3-Postmenopoz; Menopoz ile başlayan 65 yaşına kadar geçen süredir.

4-Perimenopoz; Menopoz bulgularının başlaması ile başlayan ve menopozdan sonraki 1 yıllık süreyi kapsayan dönemdir. En son adet kanaması üzerinden 1 yıl geçene kadar olan süredir

Ortalama yaşam süresinin uzaması, kadın hayatının devrelerinden biri olan menopoz dönemini de uzatmıştır. Kadınların ölüm yaşı ortalamaları ülkeden ülkeye değişmekle birlikte gelişmiş ülkelerde bu yaş ortalaması 81-82 yıla kadar olabilmektedir.

ABD' de 2570 kadından alınan bilgilerle gerçekleştirilen Massachusetts Kadın Sağlığı çalışmasında ortalama menopoza yaşı 51.3 olarak bulunmuştur.

Türkiye Menopoz Derneği tarafından 2002 yılında ülkemiz genelindeki merkezler tarafından elde edilen verilere göre, (Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türkiye Jinekoloji Obstetrik Derneği: 'Hormon Replasman Tedavisi 'Konsensus Sonuçları 2002:1-4) menopoza yaşının 46,7 olduğu anlaşılmaktadır. Türkiye'de ortalama yaşam süresi 72,3 ve postmenopozal kadın oranı 1/5'dir (Çiçek, Akyürek, Çelik ve Haberal, 2004)

Günümüzün kadını, ömrünün yaklaşık olarak 1/3'ünü klimakteryum ve sonrası dönemde geçirmektedir. Bu bakımdan bu döneme ait sağlık sorunları giderek büyük önem kazanmaktadır.

Kendiliğinden oluşan menopoza 'Doğal Menopoz', overlerin çıkarılması sonucu oluşan menopoza 'Cerrahi Menopoz' denir. Cerrahi olarak menopoza giren kadınlarda premenopozal geçiş dönemi yoktur. Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH), estradiol (E2) ve androjenlerdeki değişiklik ameliyattan hemen sonra ani olarak başlar (Castello, Martinez, Vanreze, Fortuny and Gonzalez, 1993). Estrojen ve androjenlerdeki düşüş doğal menopoza girenlerden daha fazladır.

Menopoz yaşının belirlenmesinde, beslenme, menarş yaşı ve parite önemli rol oynar (Turfanda ve Turfanda,2008). Hiç doğurmamış olanlarda 49 yaş civarında olan menopoza yaşı, multiparlarda 50 yaş civarındadır. Sık adet görenlerde 49 yaşında, 33 gün veya daha seyrek adet görenlerde 51,4 yaş civarında menopoza olur. Sigara içenlerde menopoza 1-2 yıl daha önce görülür (Turfanda ve Turfanda,2008). Sigara içilmesi dokularda ortaya çıkan beslenme bozukluğu nedeniyle foliküllerin atrezisini hızlandırmakta ve içilen sigaranın sayısı ve süresi ile doza bağlı olarak menopoza yaşı erkene çekilmektedir (McKinlay, Bifano and McKinlay, 1985). Yağ dokusunun östrojen üretme etkisinden dolayı şişman kadınlarda menopoza daha geç oluşur (Ertüngealp ve Seyisoğlu, 1996. Speroff, 1996. Hammond, 1994). Erken menopoza yüksek rakımlı yerlerde yaşayanlarda daha sık rastlanır.

Kadınlarda seks hormonlarının üretiminin gerilemesi ve buna bağlı olarak üreme fonksiyonlarının sona ermesi ile karakterize olan bu dönem, kendine has bir dizi şikayetlerin yanı sıra, uzun dönemde ciddi hastalıklara neden olabilecek patolojik değişiklikleri de beraberinde getirmektedir (Ertüngealp ve Seyisoğlu, 1996. Speroff, 1996. Hammond, 1994).

Fizyolojik olan, fakat yaşamı tehdit eden ve yaşam kalitesini bozucu patolojik olaylarla birlikte seyreden klimakteriyum dönemi, bu özelliğinden dolayı tedavi edilmesi gereken bir süreç olarak değerlendirilmelidir

Klimakteriyum döneminde görülen olayların temelinde reproduktif dokuların yaşa bağlı olarak gerilemeleri 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 (Ertüngealp ve Seyisoğlu, 1996. Speroff, 1996. Hammond, 1994)

2.1.1. Menopozda Görülen Hormonal Değişiklikler

Menopoz sonrası dönemde pek çok organ ve sistemde değişiklikler olmaktadır.

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.

Menopoz döneminde 40 IU/L nin üzerine çıkan serum Folikül Stimülizan Hormon (FSH) ve yüksek Luteinizan Hormon (LH) değerleri, menopozdan bir-üç yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaşırlar ve her iki gonadotropin de daha sonra kademeli bir düşüş gösterir (Speroff, 1996).

40 yaşlarında kadınlarda anovulatuvar sikluslar artmakta ve buna bağlı olarak da siklus süresi uzamaktadır. Düzensiz sikluslar, menopozdan 2-8 yıl önce başlar. Premenopozal menstrüel siklus değişiminin habercisi, artmış FSH ve azalmış inhibin düzeyidir (Buckler, Evans, Mamlora, Burger, Anderson; 1991). E2 (Östradiol) ve LH düzeyleri ise henüz değişmemiştir (Yıldırım, 1993). E2 düzeyleri, foliküler gelişme sona erene kadar normal sınırlarda kalır. FSH ve inhibin değişimi ters orantısı, bize inhibinin folikül durumunu gösteren en önemli belirteç olduğunu göstermektedir. Postmenopozal dönemde gonadotropinleri baskılamadaki yetersizliğin ana sebebi inhibinin azalmasıdır (Yıldırım, 1996, Yıldırım, 1993, Chakravar, Collins, Foreast, et al. 1989). Daha ileri dönemlerde overdeki direncin daha da artması ile folikülogenez tamamen yavaşlar ve östradiol düzeyi ovulasyonu sağlayan LH pikine imkan vermeyecek seviyelere iner. Böylece anovulatuvar sikluslar ortaya çıkar.

Olay ilerledikçe FSH'nın yanı sıra LH seviyelerinde de artış başlar ve 40IU/L 'ye ulaştığında ise folikül gelişiminin tamamen durduğu gözlenir. İşte menopoz dediğimiz son adet bu dönemde görülür. Cerrahi menopozlarda ise serum FSH ve LH değerleri postmenopozal düzeylere yaklaşık bir ay sonra ulaşır (Koç, 1999).

Reproduktif dönemde serum östradiol düzeyi siklus gününe göre 40-450 pg/ml arasında değişir. Postmenopozol E2 düzeyleri 10-20 pg/dl dir. Postmenopozal dönemdeki östrojenin büyük bir kısmı, östrondur (E1). E1/E2 oranı E1 lehine artış gösterir. Östron büyük oranda androstenedionun (AS) periferik aromatisasyonu (başlıca yağ ve kas dokusunda) ile sentezlenir.

Postmenopozal dönemde total testosteron seviyeleri azalır. Androjen / Östrojen oranı androjen lehine bozulur ve sonuç hafif hirsutizmdir. DHEA (Dehidroepiandrostenoidon) ve DHEASO4 (Dehidroepiandrostenoidon Sülfat) düzeyleri yaşla birlikte azalır (JL, Andreyko, Marshall, Fluker, Nerenberg, Jaffe. 1992). Adrenal östrojen, androstenedion ve testosteron salınım düzeyleri genelde sabit kalır (Yıldırım A, 1996. Langscope, Joffe, Grifuing. Maturitas 1981).

Postmenopozal progesteron üretimi kesilir (Api, Erdoğan, Delikar, 1996)

2.1.2. Menopozda Klinik Bulgu Ve Semptomlar

Menopozda kadınların yaklaşık olarak % 70-80'inde östrojen yetmezliği semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Klimakterik dönemde ani östrojen eksikliğine bağlı olarak özellikle östrojen reseptörü içeren pelvik ve ekstrapelvik dokularda fonksiyonel, metabolik veya organik değişimler meydana gelir (Ertüngealp, Seyisoğlu,1996)

Klimakteryumda östrojen yetmezliğine bağlı semptom ve bulgular, ortaya çıkış dönemine göre iki gruba ayrılabilirler:

1- Erken Semptom ve Bulgular :

a. Vazomotor semptomlar (sıcak basması, terleme, sıkıntı).

b. Psikolojik değişiklikler (anksiyete, gerginlik, depresyon ve irritabilite).

c. Atrofik değişiklikler (vulva, introitus ve vajinadaki atrofilere bağlı kaşıntı, dispareni gibi şikayetler, alt üriner sistem atrofisi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan sık idrara çıkma, idrar inkontinansı, aseptik üretrit ve sistit).

2- Geç semptom ve bulgular: Uzun süreli östrojen eksikliğine bağlı geç dönemlerde ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen sistem değişimleri (kardiyovasküler sistem ve kemik dokusuna ait değişimler) (Speroff, 1996. Hammond, 1994. Yıldıırım, 1996. Copeland, Lany. 1993)

a. Kardiyovasküler sistem hastalıkları

b. Osteoporoz

c.Nörolojik sistem değişiklikleri (Alzheimer, Demans)

2.1.2.1. Erken semptom ve bulgular

2.1.2.1. 1.Vazomotor semptomlar

Klimakteriumun en karakteristik ve en sık bulguları vazomotor semptomlardır. Postmenopozal kadınların %60'ı bu vazomotor bulgulardan yakınmaktadır (Turfanda, Turfanda, 2008). Bu semptom, ani başlayan sıklıkla çarpıntı ve korku hissi ile beraber, yüzün kızarması, bunu takiben, vücudun st yarısında, boyun ve gövdede terleme ile karakterize geçici kızarma, terleme ve sıcak hissetme periyotlarıdır. Bazen titreme ile birlikte olabilir. Genelde arpıntı ve ateş basmasına korku hissi eşlik eder. Epizod genellikle 1-3 dakika sürer, ancak 30 dakikaya kadar çıkabilir ve günde 30 defaya kadar tekrarlayabilirse de günde beş-on defa görülmesi daha sıktır (Turfanda, Turfanda, 2008. Weinstein, 1990).

Ateş basmaları geceleri ve stres zamanlarında daha sık ve daha şiddetlidir. Doğal menopozlu hastaların en az yarısında, cerrahi menopozlu kadınların daha fazlasında hissedilir (Weinstein, 1990. Hammond, 1994). Psikolojik değişikliklerin önemli bir göstergesi olmasına rağmen ciddi bir sağlık problemi değildir (Speroff, 1996)

Ateş basmalarının etyopatogenezi tam açıklığa kavuşmamış olsa da önemli bir gerçek östrojen tedavisine cevap vermesidir. HRT ile bu belirtilerin gerilemesi bunun kanıtıdır. Ancak östrojenin yetersiz olduğu primer hipogonadizm olgularında görülmemektedir. Bu hastalar bir süre östrojen tedavisi aldıktan sonra tedavi kesilirse semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu da semptomların östrojenle direkt ilgisi olduğunu düşündürmektedir (Yıldıırım 1996)

Ateş basması premenopozda da görülmekle birlikte asıl postmenopozal döneme ait bir semptomdur. Yapılan bir çalışmada menopozdaki kadınların % 64'nde ateş basmasının 1-5 yıl, % 26'sında 6-10 yıl, % 10'unda da 10 seneden fazla sürdüğü ileri sürülmüştür.

Semptomlar genellikle menopozdan 2 sene önce başlar ve vakaların %70-80'inde 1 yıldan fazla devam eder. Sıcak basmalarının frekansı ve şiddeti menopoz ilerledikçe azalır (Speroff, 1996, Turfanda, Turfanda, 2008)

Sıcak basmalarının sosyodemografik değişkenlere bağlı olmadığı bilinmektedir. İş durumu, sosyal statü, yaş, medeni hal sıcak basmaları ile korelasyon göstermemektedir. Ancak yakınmaların yoğunluğu kişilik yapısı, premorbid özellikleri, menopozu algılama türü ve psikososyal koşullarına göre değişmektedir (Atasü, Özekici, Hekim, 2001).

2.1.2.1.2. Menopozda Psikoseksüel Değişiklikler

Menopoza giren kadınlarda, menopozla birlikte bazı nöropsikolojik belirtiler olmaktadır. Bu belirtiler şahsın yapısına, sosyokültürel faktöre, egzersiz, diyet, etnik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Retrospektif çalışmalarda, vazomotor semptomların ve psikosomatik semptomların ırk ve etnik farklılık gösterdiği görülmüştür (Avis, Crawford, Stellato, Longcope, 2001)

Nöropsikolojik belirtiler; depresyon, uykusuzluk, konfüzyon, hafıza bozukluğu, endişe, panikleme, baş ağrısı, sinirlilik, genel isteksizlik, konsantrasyon kaybı, dikkatsizlik, güvensizlik, çabuk ağlama, yorgunluk, halsizlik, iştah değişiklikleri gibi problemler olabilir (Turfanda, Turfanda, 2008). Değişen katekolamin ve östrojen düzeylerinin rol oynadığı ileri sürülmektedir (Ertüngealp, Seyisoğlu. 1996. Atasü, Şahmay, 1996)

Postmenopozal kadınlarda yaşlanma ve çocuk doğurma yeteneklerinin kaybolması psikolojisinin yanı sıra, cinsel yönden dişilik görevinin azalacağı/kaybolacağı ve cinsel yetersizlik endişesi yerleşebilir. Bu duyguları kompanse etmek amacı ile psikolojik ve sosyal yapılarına göre bazı klimakterik kadınların cinsel isteklerinde ve koitus frekanslarında artışlar gözlenebilir.

Seksüel değişimler 3 kategoride toplanabilir:

1. Kadının seksüel kimliği: Meme, genital sistemdeki seks karakterlerinde, koku, tat, dokunma duyularında, saç vs gibi görsel karakterlerdeki değişimler, vagina mukoza atrofisi ve mental yaşlanma gibi sebepler kadınlık içgüdüsünde azalmaya yol açmaktadır.
2. Kadının seksüel fonksiyonu: Libidoda azalma, seksüel uyarılmanın güçleşmesi, orgazm güçlükleri ortaya çıkmaktadır.

3. Çiftler arası ilişki: Biyolojik seksüel ilişki bağlarının zayıflaması, erkeğe ait problemler görülebilir (Ertüngealp, Seyisoğlu. 1996).

Menopoza geçişte, birçok kadın östrojen yetmezliğine bağlı uyku zorluğu ve uykusuzluk ile karşılaşır. Bu düşük kaliteli uyku sonrasında kronik yorgunluk, irritabilite, konsantrasyonda azalma ve hafızada azalma ortaya çıkar. Sıcak basmaları, uykuyu ve uyku paternini bozabilir, bu problem östrojen tedavisi ile belirgin ölçüde düzelir (Jonathan. Berek, 2004. Atasü, Özekici, Hekim, 2001).

2.1.2.1.3. Menopozda Ürogenital Atrofik Değişiklikler

Reproduktif sistemi oluşturan dokularda, seks steroidlerine ait reseptörler bulunmaktadır. Menopozda östrojen eksikliği ile vulva, vagina, serviks, uterus, tuba ve overlerde atrofi sonucu ağırlıklarında azalma ve boyutlarında küçülme gelişir. Vajinal doku, üretra ve mesane tabanı dokularının östrojene duyarlıdır (Jonathan, Berek, 2004).

Menopozun 4.-5. yılında, östrojen tedavisi almayan kadınların yaklaşık üçte birinde semptomatik atrofi gelişir (Jonathan, Berek, 2004).

Postmenopozal dönemde ürogenital sistemdeki değişiklikler;

1. Ürogenital Atrofi: Labiumların küçülmesi, vagina mukoza atrofisi, rugaların düzleşmesi, uterusun atrofi sonucu küçülmesi, endometriumun incelmeye söz konusudur.

2. Cilt ve Bağ Dokusu Değişiklikleri: Pubis kılları azalır, deri incelir. Pelvis tabanı doku ve esnekliğinin kaybı sonucunda sistosel, rektosel, enterosel ve prolapsus ortaya çıkma riski yükselir.

Vulvada atrofiye bağlı olarak; subkutan dokularda kollajen ve yağ dokusunun zayıflamasıyla labium major düzleşir, labia minora hemen hemen kaybolur, cilt parlaklaşır. pubik kıllarda belirgin azalma görülür Vajina soluklaşır, epiteli incelir, esnekliği azalır, rugaların kaybolmasına ve fornikslerin silinmesine bağlı olarak kısalır, introitusta daralma ve disparoni gelişir, Vajinal sıvı kaybı oluşur, sonuçta vaginal kuruluk oluşur (Erel, 2000). Vajinal kuruluk estrojen seviyesinde azalma ile ilişkili oluşan doğal bir süreçtir ve postmenopozal dönemde ortalama %55 oranında görülmektedir (Pandit, Ouslander, 1997, Bachmann, Nevadunsky, 2000, Atasü, Şahmay, 2001. Şahmay, 2006).

Reproduktif dönemde, Östrojen etkisiyle her siklústa vajina epitelinde parabazal hücrelerden süperfisyel hücrelere doğru çoğalma görölmektedir. Vajinanın reproduktif dönemindeki çok katlı yassı epitel örtüsü bu şekilde muhafaza edilmektedir. Yüksek glikojen içeriği olan bu hücreleri kullanan Döderlein basilleri laktik asit üreterek vajina pH' sını 4,5–5 arasında tutarlar (Atasü, Şahmay, 2001).

Postmenopozal dönemde vajinal smearda reproduktif dönemde görölmeyen parabazal hücre hakimiyeti görölür, süperfisyel hücreler azalır. Vajina mukozasını oluşturan hücrelerin glikoz içeriğindeki azalmayla birlikte vajina pH'sı alkaliye kayarak 6–8' e yükselir (Atasü, Şahmay, 2001). Alkali ortam vajinayı çok sayıda patojen bakteri istilasına elverişli hale getirir. enfeksiyonlara yatkınlık artar.

Postmenopozal östrojen eksikliğine bağlı vajinal semptomlar; kuruluk, lubrikasyonun azalması, disparoni, vulvar kaşıntı ve yanma, vajinal basınç hissi, vajinal peteşial kanama, postkoital kanama ve tekrarlayan vajinal enfeksiyonları içerir. Yalnız bu semptomlar östrojen tedavisi ile reversibldir (Jonathan, Berek, 2004. Şahmay,2006. Atasü, Özekici, Hekim, 2001). Ve vajinal atrofi semptomlarının varlığı hastalarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir

Vulvovajinal atrofi, yüksek insidansına rağmen, bilinmeyen ve atlanılan bir durumdur. Vulvovajinal semptomlar için medikal yardım arayan az kadın vardır, çünkü böyle özel bir konuda konuşmak istemezler. Vulvovajinal atrofi semptomları postmenopozal kadınların %10 –%40'ında saptanır. Bunların sadece 20%–25% medikal yardım arar (Cardozo, Bachmann, McClish, Fonda, Birgerson 1998. Pandit, Ouslander, 1997)

Postmenopozal östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen ürogenital atrofi semptomları için çeşitli preparatlar kullanılabilir. Östrojen tedavisi en sık reçete edilen tedavi yöntemidir (Kokot-Kierapa M, Bartuzi A, Kulik-Rechberger B, Rechberger T. 2012)

Kontinü ultra-düşük doz östrojen salıveren vajinal silikon halka, ürogenital östrojen eksikliğinin tedavisinde etkilidir ve progesteron gerekli değildir (Smith, Heimer, Lindskog, Ulmsten. 1993)

25 mikrogram mikronize 17 β - östrodiolün lokal uygulanması, ürogenital şikayetleri olan kadınlarda etkili ve güvenilir bir tedavi seçimidir (Simunić, Banović, Ciglar, Jeren, Pavicić Baldani, Sprem. 2003)

Genital sistemin atrofisi ile seksüel fonksiyon da bozular. Postmenopozda seksüel disfonksiyonun diğer önemli bir nedeni de androjen yetersizliğidir. (Turfanda, Turfanda, 2008).

Alt üriner sistemde menopozla birlikte dokularda atrofi oluşur. Pelvis tabanının kollajen içeriği değişir, elastikiyeti azalır. Bunun sonucunda inkontinans, noktüri, disüri görülebilir. Paraüretral bağ dokusunun elastikiyetinde bir azalma vardır. Mesane duvarında yaşlanma ile birlikte tip III kollagen lehine bir artış görülür ve mesane kompliyansı azalır. Üretra ve mesane mukozaları da atrofiye olur. Vasküler yapı bağ dokusu zayıflar. Menopozda bağ dokusu ve pelvis tabanındaki zayıflama sonucu ve postero-veziko-üretral açının artması sonucu gerçek stres inkontinans oluşabilir (Turfanda, Turfanda, 2008). Ve sonuçta üretral sendrom, gerçek stres inkontinans, urge inkontinans, ileri yaşlarda atrofik daralmalara bağlı idrar yapma güçlükleri görülür.

Pelvis tabanı; yaşlanma, doğum ve diğer travmaların etkileriyle zayıfladığından ileri yaşlarda sistoüretrosel, rektosel ve uterin prolapsus ve stress inkontinansa sık olarak rastlanmaktadır. Ayrıca klimakteriyumda östrojen eksikliği ile pelvis tabanının tonusu kaybolmaktadır. Klimakterik dönemde stress inkontinans sıklığındaki artıştan pelvis tabanındaki zayıflama dışında östrojen eksikliğine bağlı olarak embriyolojik olarak ürogenital sinüsten köken alan mesane trigonunun ve üretranın atrofisi de sorumludur (Atasü, Şahmay, 2001).

Üriner semptomlar dizüri, urgency ve tekrarlayan üriner kanal enfeksiyonlarını içerir. Ek olarak, stress inkontinans, mikst inkontinans oluşabilir.

Postmenopozal atrofik değişikliklerin eşlik ettiği üretral kısıalma, üriner inkontinansa neden olabilir. Östrojen tedavisi, üretral mukoza üzerine direkt etki ederek tedavi edilen kadınların % 50'den fazlasında üriner stress inkontinansı düzeltebilir veya tedavi eder. Vajinal atrofilik kadınlarda cerrahi girişim öncesi östrojen tedavisi denenmesi göz önünde tutulmalıdır (Jonathan, Berek, 2004. Şahmay, 2006).

2.1.2.2. Geç semptom ve bulgular

2.1.2.2.1. Kardiovasküler Sisteme Ait Değişiklikler

Reproduktif dönemdeki kadınlar, aynı yaştaki erkeklere oranla 2,5-4,5 kat daha az kardiyovasküler hastalık riskine sahipken, 55 yaşını aşmış bir kadında koroner damar hastalığı görülme sıklığı, 35-54 yaş grubuna göre 10 kat artış gösterir.

Böylelikle 50 yaşından itibaren bir kadının yaşamı boyunca koroner kalp hastalığına yakalanma ihtimali %46, bu hastalıktan ölüm ihtimali %31'e ulaşır. Bu bulgular, östrojenin kardiovasküler hastalık riskine karşı koruyucu bir özelliğe sahip olduğuna işaret etmektedir.

Nitekim, yapılan çalışmalar reproduktif dönemde östrojenin kardiyoprotektif etkisini ortaya koymaktadır. Genç erişkinlik dönemindeki erkeklerle kadınlar arasındaki farklılık, menopoza takiben yavaş yavaş ortadan kalkmaktadır. Yaklaşık 10 yıl sonra eşit düzeylere ulaşmaktadır. Böylece kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümler, postmenopozal kadınlarda ilk sıraya yerleşmektedir (Ertüngealp, Seyisoğlu. 1996, Speroff, 1996. Hammond, 1994).

Epidemiyolojik araştırmalar, kardiovasküler hastalık riskinin östrojen alan postmenopozal kadınlarda, hormon tedavisi görmeyen, aynı yaş grubuna mensup kadınlara nazaran %50 oranda daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Büyük ölçüde, östrojenin kan lipid profiline olan olumlu etkisine bağlanan bu risk azalmasının, kısmen östrojenin doğrudan damar sistemi üzerine olan etkisinden de kaynaklandığı düşünülmektedir. Östrojenin periferik damar direncini düşürdüğünü, damar dilatasyonuna neden olduğunu ve kapiller kan dolaşımını artırdığını ortaya koyan araştırmalar mevcuttur (Walsh, Sciff, Rasner, et al. 1991. Ingegno, Money, Thelmo, et al. 1988. Sencer, Alagöl, 1992)

Menopozdan önce kadınların koroner kalp hastalığına erkeklerden daha az yakalanması, östrojenlerin lipoprotein risk faktörleri üzerindeki koruyucu etkisine bağlanmıştır (Speroff, 1996. Fahreneus, 1989. Walsh, Sciff, Rasner, et al. 1991). Östrojenin ateroskleroz gelişimini, lipid ve lipoprotein metabolizması üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak farklı vasküler mekanizmalarla da inhibe ettiği gösterilmiştir (Speroff, 1996. . Ingegno, Money, Thelmo, et al. 1988)

Menopoz öncesi koroner arter hastalığından ölüm riski erkeklerde kadınlara göre en az üç misli fazla olmasına rağmen, kadınlar için relatif risk menopoz sonrası belirgin ölçüde artar (Jonathan, Berek, 2004).

Kardiyovasküler hastalıkları önlemek için kadınlar yaşam şeklinin değişikliği, sigarayı bırakma, sağlıklı diyet ve düzenli egzersiz yönünden bilgilendirilmelidir. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2002, 2004 çalışmalarına göre koroner arter hastalığı olan kadınlarda, kardiyovasküler hastalıklara profilaksi olarak HRT tavsiye edilmemektedir.

Bu tedavi ilaveten tromboembolik olayları 3 kat arttırmaktadır. Kontinü tedavi yalnızca yoğun menopoz semptomları olan kadınlara başlanmalıdır (Gohlke-Bärwolf, von Schacky. 2005. Hulley, 2000).

Yakın zamandaki Women's Health Initiative ve Heart and Estragen/Progestin Replacement Study I ve II çalışmalarının sonuçları ortaya çıkana kadar östrojen veya Östrojen + Progesteron kombine tedavisi kardiyovasküler hastalıktan primer ve sekonder korunma amacıyla dünyada yaygın olarak kullanılmaktaydı. Bu çalışmalarda hormon tedavisinin kardiyovasküler hastalık riskini azaltmadığı saptandı (Hulley, Grady, Bush, et al, for the heart and estrogen-progestin replacement study (HERS) research group. JAMA 1998). (Grady, Herrington, Bittner, et al, for the HERS research group. HERS II). JAMA 2002). Chlebowski, Hendrix, Langer, et al. JAMA 2003.

Bütün bu çalışmaların ışığında Ocak 2003 tarihinde "Food and Drug Administration(FDA) " Östrojen ve Östrojen + Progesteron kombine tedavisinin konumunu değiştirdi ve kardiyovasküler hastalıktan korunma amacıyla kullanılmayacağı kararına vardı (<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00863.html>.)

2.1.2.2.2. Menopozda Kemik Metabolizmasındaki Değişiklikler Ve Osteoporoz

Osteoporoz kemik kitle ve dansitesinin azalması ve mikro yapısının bozulmasına bağlı kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize bir durumdur. Dünyada en fazla görülen kemik hastalığı olan osteoporoz, yaşlılarda kas ve iskelet rahatsızlıklarına yol açması bakımından, artrit sonra ikinci sırada yer alır (Batmaz, 1996). Osteoporoz, kemik kırıklarına sebep olarak yaşam kalitesini azaltmakta ve hastanın bazen yaşamı boyunca bakıma ihtiyaç duymasına neden olmaktadır.

Dinamik bir metabolizmaya sahip olan kemik dokusu, Kadınlarda 20 ile 35 yaşlar arasında en yüksek yoğunluğuna ulaşmaktadır. Sonraki yıllarda kemik rezorpsiyonu kemik yapımına göre artış gösterdiğinden kemik dokusu giderek yoğunluk kaybeder(Atasü, Özekici, Hekim,2001).

İlerleyen yaşlarda ortaya çıkan osteoporoz iki şekilde değerlendirilebilir; postmenopozal osteoporoz, senil (yaşlılık) osteoporoz. Senil osteoporoz, yaşlılığa bağlı olarak ortaya çıkan kemik yoğunluğu kayıpları hem erkekte, hem de kadında görülen bir fizyolojik süreçtir. Postmenopozal osteoporozda ise, östrojen eksikliği sonucunda ortaya çıkan kemik kaybı mevcuttur.

Oofektomiden sonra ortalama kemik kaybı ilk 6 yıl için %3,9 /yıl bunu izleyen yıllarda ise % 1/yıl'dır. Doğal menopoz sonrası toplam kemik kaybı %1-2/ yıl'dır. 80 yaşına gelindiğinde iskelet kitlesinin %30-50'si kaybolmuştur (Hammond, 1994).

Osteoporoz için bazı risk faktörleri vardır; bunlar sigara, fiziksel inaktivite, immobilizasyon, sedanter hayat, alkol, kafein, estrojen eksikliği, erken menopoza girme, geç menarş, nulliparite, aile anamnezi, zayıflıktır (Turfanda, Turfanda, 2008)

Premenopoz, perimenopoz ve postmenopoz kadınlar karşılaştırıldığında serum östrodiolü 100 pg/ml'nin üzerinde olan kadınlarda kemik kaybının olmadığı ya da çok yavaş olduğu kanıtlanmıştır.

Menopozda Östrojen eksikliği, kalsitonin sekresyonunu azaltır ve Östrojen eksikliği kemiğin Paratiroid Hormon (PTH) ya olan duyarlılığının artması ile ilişkilidir. Dolayısıyla herhangi bir PTH seviyesi için kemikten daha fazla kalsiyum mobilize edilir, bu kalsiyum seviyesini yükseltir ve buna cevap olarak PTH düşer ve D vitamini ve barsaktan kalsiyum emilimi azalır (Ertüngealp, Seyisoğlu, 1996). Osteoblastlardan interlökin-1 ve interlökin-6 üretimi artar, bunlar da osteoklastları kemik yıkımı için faaliyete geçirir.

Menopozda östrojen tedavisi ile kemik kaybının azaldığı ve premenopozdaki kayıp hızına indiği gösterilmiştir (Atasü, Özekici, Hekim, 2001). Östrojen tedavisi osteoporozu engeller veya en azından stabilize eder. Östrojen intestinal kalsiyum emilimini, D vitamini ve kalsiyumun böbrek tarafından tutulumunu artırır ve osteoblastların yaşamlarını destekler. Östrojenler kemik yapımını stimüle etmeyip özellikle rezorpsiyonu önlemektedirler. Kemik hücre kültürlerinde östrojen reseptörleri tespit edilmiştir. Ayrıca östrojenlerin fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerini stimüle ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. (Speroff, 1996, Globus, Plovet, Gospodarowics, 1998).

Kemik mineral yoğunluğu gerek doğruluğu, gerek uygulanabilirliği, düşük radyasyon dozu ve kısa tarama zamanı nedeniyle en sık “ Dual X-ray Absorptiometry ” DEXA metodu kullanılmaktadır.

Kalça ve vertebraların DEXA ölçümleri kemik yoğunluğunun saptanmasında yüksek duyarlılık ve düşük hata payı nedeniyle ideal bir yöntem olarak düşünülmektedir (Atasü, Özekici, Hekim, 2001). Bu yöntem ile kemik mineral dansitesindeki %1'lik değişim dahi belirlenebilir.

Östrojen tedavisiyle kol ve kalça kırıklarında % 50- 60 oranında azalma beklenir (Speroff, 1996, Weiss, Ure, 1980). Östrojen, kalsiyum ilavesiyle vertebral kompresyon kırıklarında % 80 azalma sağlayabilir. Bu azalma östrojeni beş yıldan fazla süreyle kullanan kadınlarda görülür. Yaşam kalitesinin ve standartlarının yükselmesi için postmenopozal hastaların osteoporoz ve buna bağlı kemik kırıklarından korunması önemlidir.(Yıldırım, 1996)

2.2.MENOPOZ TEDAVİSİ

Klimakteryum ve postmenopozal dönemdeki tedavide temel prensip, eksik olan hormonun verilmesidir. İlk seçenek olarak östrojen tercih edilmelidir. Fakat östrojenin kontrendike olduğu hallerde başka ilaçlar da kullanılabilir. Klimakteryum tedavisini iki ana grup altında toplamak mümkündür:

1. Hormon Tedavisi

2. Diğer Tedavi Yöntemleri

2.2.1.Postmenopozal Hormon Tedavisi

Postmenopozal hormon tedavisi, klimakterik dönemde östrojen eksikliğine bağlı spesifik semptomların giderilmesi için geliştirilmiştir. Klimakteryuma bağlı olarak ortaya çıkan yakınmaların doğal yaşlanma düzeni içinde normal olarak ortaya çıktığı söylenebilirse de bireyler arası farklılıklar ve ortaya çıkan sonuçlar özellikle bazı yakınmaların tedavi gereksinimi doğurduğu gözlenmektedir. Hormon tedavisinin asıl amacı kadın hayatını uzatmak değil, yaşanan ömür içinde premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınların yaşam kalitesini arttırmaktır.

Hormon replasman tedavisi (HRT) ilk kez 1936'da İngiltere'de Bishop tarafından önerilmiş ve cerrahi menopozda oral östrojen olarak uygulanmıştır.

Hormon tedavisinin (HT) belirli bir standardı olmayıp, tedavi kişiye özgüdür ve her hasta için o kişiye en uygun tedavi protokolü düzenlenmelidir.

HT kullanım alanları:

-Vazomotor semptomlar

-Genito-uriner atrofi

-Osteoporozun önlenmesi

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesi gibi olası sekonder faydaları günümüzde HT nin kullanım amaçlarının dışında tutulmaktadır. (Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türkiye Jinekoloji Obstetrik Derneği: 'Hormon Replasman Tedavisi' Konsensus Sonuçları 2002)

Her kadın hormon tedavisinin yararlı etkileri konusunda aydınlatılmalı ve hormon tedavisinin kontrendikasyonları, istenmeyen etkileri ve öngörülen riskler konusunda bilgilendirilmelidir.

2.2.1.1. Hormon tedavisinin kontrendikasyonları

A) Hormon Tedavisinin Kesin Kontrendikasyonları; Gebelik, Aktif derin ven trombozu, Ciddi karaciğer hastalığı, Endometrium kanseri, Meme kanseri, Östrojene bağımlı tümör varlığı

B) Hormon Tedavisinin Göreceli Kontrendikasyonları; Endometriozis, Tromboembolizm öyküsü, Ateroskleroz, Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Melanoma

2.2.1.2. Postmenopozal hormon tedavisinde kullanılan ilaçlar

2.2.1.2.1. Östrojenler

2.2.1.2.1.1. Doğal ve doğala yakın östrojenler

-17-Beta östradiol

-Mikronize östradiol

-Östradiol valerat

-Östradiol

-Konjuge östrojenler: 0,625 mg'lık bir doz, hastaların % 60'ında sıcak basmasını ve osteoporozu engellerken aynı zamanda endometriumun proliferasyon olmasına neden olur. Öyleki bu kadınların % 80'inde çekilme kanaması görülür.

-Konjuge equine östrojen

2.2.1.2.1.2. Sentetik östrojenler

*Oral olarak aktif steroidler: Etinil estradiol, mestranol, estriol dihemisüksinat, östriol, 3-siklopentil eter

*Enjektabl steroidler: Östradiol benzoat, östradiol dipropionat, östradiol valerat

*Steroid olmayan östrojen etkisi yapanlar: Stilbenler (DES), klomifen, siklofenil

Östrojenler ayrıca veriliş yoluna göre de iki ana grup altında incelenir.

1-Oral östrojenler; Konjuge Ekin Östrojen, E2 valerat, (17-beta) Östradiol, Piperazin östron sülfat, Östriol

2-Parenteral östrojenler; Transdermal östrojenler, Perkütanöz östrojenler, Transvajinal östrojenler, İmplantlar, Enjektabl östrojenler, İntranasal spreyler ve dil altı östrojenler

2.2.1.2.1.3. Oral östrojenler

Doğal östradiol, gastrointestinal sistemde süratle inaktive edildiğinden oral olarak kullanılmamaktadır. On yedinci 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. Hormon tedavisinde kullanılan ideal östrojen dozu normal menstrual siklusun erken foliküler fazındaki E2 konsantrasyonuna ulaşacak şekilde 40-60 pg/ml arasında olmalıdır.

Barsaklardan emilimi esnasında ve karaciğerdeki metabolizmaları sırasında daha fazla östron üretimi gerçekleştiğinden, oral replasman tedavilerindeki serum östron düzeyleri diğer yollara göre daha yüksek seviyelerde bulunur. Östron seviyelerindeki bu yükselmenin klinik önemi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, safra kolesterol saturasyonunu arttırarak, oral replasman tedavisinin komplikasyonlarından biri olan hepatobiliyer patolojilere ve özellikle safra taşı oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. (Ertüngealp, Seyisoğlu, 1996. Çiçek, Akyürek, Çelik, Haberal, 2004)

Oral östrojen kullanımının avantajları; geniş seçeneğe sahip olması, HDL ve HDL2 kolesterol düzeylerinin arttırması, lipoprotein (a), LDL ve total kolesterol düzeylerini düşürmesi, kullanım kolaylığı ve ucuz olmasıdır.

Dezavantajları; serum östriol/östron oranının düşük olması, her gün ilaç kullanımı, absorpsiyon farklılığının bulunması, yüksek dozlara gereksinim olması, karaciğerde protein sentezini değiştirmesi, trigliserid düzeylerini artırması, faktör yedi düzeylerini artırması, safra kolesterol saturasyon indeksini etkileyerek safra taşı oluşumunda artışa neden olmasıdır (Hassa, Ünlü, Yakın, Uras, Altu, Kösebay, Ayhan, 2000. Atasü, Şahmay, 2001).

2.2.1.2.1.4. Parenteral östrojenler

2.2.1.2.1.4.1. Transdermal Östrojenler

Cilde yapıştırıldıktan sonra belirli bir günlük salınım hızları olan sistemler (TTS-transdermal Therapeutic System) ile uygulanan östrojenlerdir. Doğal östradiol içerirler ve günlük hormon salınım dozlarına göre 25, 50, 100 mikrogram formları vardır. Bu dozlar ile serum östradiol düzeyleri ortalama 40-200 pg/ml arasında tutarlar.

Transdermal östrojenler, kardiovasküler sistem, kemik metabolizması ve vazomotor semptomlar üzerine oral kullanımlar kadar etkindir. Bunların yanısıra pankreas hücrelerinin glikoza cevabını oral östrojenlere göre daha fazla artırır, karaciğerde insülin klirensini hızlandırır ve bu yolla karbonhidrat metabolizmasına olumlu etki sağlar. İlk geçiş etkisi olmadığı için karaciğerdeki pıhtılaşma faktörleri, renin substratı ve hormon bağlayıcı globulin sentezlerini etkilemez. Antitrombin III seviyelerini oral östrojenlere oranla daha fazla artırır. Bu nedenle hipertansiyon ve tromboembolik hastalık geçiren kadınlarda tercih sebebidir. Ayrıca safranin kolesterol saturasyon İndeksini bozmaz. Böylece oral kullanımda görülen safra taşı oluşumundaki artış, transdermal sistemlerde görülmez (Ertüngealp, Seyisoğlu. 1996. Çiçek, Akyürek, Çelik, Haberal. 2004). Lipid metabolizmasına iyileştirici etkileri, oral östrojen kadar değildir.

2.2.1.2.1.4.2. Transvajinal Östrojenler:

Östrojenler vajina mukozasından süratle emilip dolaşıma katıldıklarından, sistemik replasman amacıyla hazırlanmış vajinal halka şekilleri de bulunmaktadır. Sistemik replasman amacıyla kullanılan vajinal östradiyolün avantaj ve dezavantajları, transdermal sistemde olduğu gibidir (Çiçek, Akyürek, Çelik, Haberal. 2004).

Vajina mukozası, düşük doz östrojenlere bile cevap verebilir ve bu nedenle sistemik kullanımın kontrendike olduğu hallerde bile, vaginal mukozada iyileştirici etki yaparak ürogenital atrofiyi düzeltmek için çok düşük dozlarda östrojen vajinal yolla kullanılabilir.

Vajinal tabletler hidrofilik bir matriks içinde 25 mikrogram mikronize 17-beta E2 ihtiva eder. Düşük doz vajinal östradiol, vajinal atrofiyi hızla düzeltir fakat diğer menopoz semptomlarını düzeltmez. Yan vajinal duvardan pH ölçümü tedavi yeterliliğini değerlendirmenin pratik bir yoludur. Vajinal halka yabancı cisim hissi ve bazende akıntı şikâyeti yapabilir. Genitoüriner atrofi durumlarında ve hastanın sistemik etki istemediği durumlarda tercih edilir. 6–12 aydan daha uzun vajinal krem ile östrojen tedavisinde endometriyal inceleme gerekmektedir. Vajinal atrofi tedavisinde östriol jel de kullanılabilir (Atasü, Özekici, Hekim, 2001. Speroff, 2007)

2.2.1.2.1.4.3. Perkutanöz Östrojenler

Perkutaneal östrojen genellikle alt karın bölgesi veya kol iç yüzü cildine sürülen östradiol içeren jel preparatlardır. Avantaj ve dezavantajları transdermal sistemde olduğu gibidir. Günlük ortalama dozu 1,5-3 mg östradiol içeren 2,5-5 gram jele eşdeğerdir. Bu dozlarla ortalama serum östradiol seviyesini 70-110 pg/ml'ye ulaştırır (Ertüngealp, Seyisoğlu, 1996)

2.2.1.2.1.4.4. Subkutaneal Östrojen Preparatları-İmplantlar

20- 50- 100 mg östradiol içeren ve cilt altına yerleştirilen implantlardır. 6 ay aralarla değiştirilir. Karaciğerden ilk geçiş etkisi göstermeden sistemik dolaşıma geçerler. Kemik ve lipid metabolizmasını olumlu yönde etkilerken, hepatik proteinlerin sentezinde ve karbonhidrat metabolizmasında herhangi bir değişim yapmaz.

Uygulama ve değiştirmede cerrahi işlem gerektirmesi, doz ayarlanmasının güçlüğü, serum östrojen değerlerinin kontrolsüzce yüksek düzeylere ulaşabilmesi ve endometrium üzerine kesintisiz etki sağlaması, implantların başlıca dezavantajları arasında kabul edilmektedir.

2.2.1.2.1.4.5. İntranazal Spreyler Ve Dil Altı Östrojenler

Nazal östrojen uygulamaları günde bir-iki doz olarak 200- 300 mg' lık E2 spreyleri kullanılmaktadır. Uygulamadan sonra serum E2 düzeyleri 3 saat sonra normal düzeylerine geri döner.

2.2.1.2.1.4.6. Enjektabl Östrojenler

Depo preparat şeklindeki östradiol esterleri, 15-30 gün ara ile İntramusküler tatbik edilir. En büyük sakıncası etkisinin kısa sürmesi ve kan hormon düzeylerinin değişkenlik göstermesidir. Bu nedenle ateş basması gibi akut şikâyetlerin giderilmesinde kullanılabilmelerine karşın, uzun süreli HRT'de yerleri yoktur. Günümüzde kullanılmamaktadır.

2.2.1.2.2. Progesteronlar

Postmenopozal dönemde tek başlarına kullanılmamaktadır. Progesteronların kullanım amacı östrojenin endometriumdaki etkilerini karşılamaktır. Östrojen, progesteron ile karşılanmadan kullanıldığı takdirde %20-30 oranında endometrial hiperplaziye neden olur ve endometrium kanseri riskini yaklaşık 2,8-8 kat artırır. Ancak progesteron ilave edildiği zaman bu risk, replasman kullanmayan kadınlarla aynı düzeye ve hatta daha alt seviyelere düşer (Ertüngealp, Seyisoğlu. 1996. Atasü, Şahmay, 1996).

Progesteronlar, karaciğerdeki östrojen resöptör sayısını azaltırlar. Hücre içinde 17-OH steroid dehidrogenaz, sülfataz, sülfotransferaz ve aromataz enzimlerini aktive ederek östradiolün daha az kuvvetli şekli olan östrona dönüşümünü hızlandırır, hücrenin mitotik aktivitesini azaltırlar. Özellikle endometriyumda güçlü olan bu etkileri nedeniyle antiöstrojenik etki gösterirler (Hassa, Ünlü, Yakın, Uras, Altu, Kösebay, Ayhan, 2000).

Histerektomili Kadınlarda Postmenopozal Hormon Tedavisinde Progesteron, Endometriyozis öyküsü olanlarda, overlerde endometrioid kistlerin tespit edildiği kadınlarda ve endometriyum kanseri sonrası uygulamada kullanılır (Speroff, 1996)

Progestagenler, progesteron reseptörlerine bağlanabilme yeteneğine sahip ve onun biyolojik aktivitesini gösterebilen sensitif bileşiklerdir ve postmenopozal hormon tedavisinde kullanılmaktadır, şu şekilde sınıflandırılabilir.

2.2.1.2.2.1. Pregnan Gurubu: (21 karbonlu): 17-0H Progesteron asetat, Medroksi progesteron asetat, Megestrol asetat, Klormodion asetat, Siproteron asetat, Didrogesteron

2.2.1.2.2.2. Estran Gurubu: (19 C'lu): Noretindron, Noretindron asetat, Noretinodiel, Etinodiol diasetat

2.2.1.2.2.3. Gonan Gurubu: (19 C'lu): Levanorgestrel, Desogestrel, Norgestimate, Gestodine

Daha önceleri progesteronun meme dokusunda da antiöstrojenik etkisi gösterilerek olası meme kanser riskini azalttığı düşünülmekteydi. Günümüzde bu konu henüz kesinliğe kavuşmamış olup son yıllarda yapılan bazı çalışmalar östrojenle birlikte progesteron kullanıldığı zaman meme kanseri gelişme oranının arttığını göstermektedir(Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators JAMA 2002)

2.2.1.2.3. Androjenler

Çok seyrek olarak, yeterli 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 testesteron preparatlarıdır. (Estandron prolongatum ampul). Bu preparatların çoğunda testesteron, östrojen ile kombine edilmiştir. Androjen tedavisinin menopozal indeks içinde yer alan somatik ve psikolojik semptomları gidermede ve optimal seksüel fonksiyonların sağlanmasında kullanılabilir (Hassa, Ünlü, Yakın, Uras, Altu, Kösebay, Ayhan, 2000). Androjen tedavisinin potansiyel yararları fiziksel iyilik ve cinsel davranışta artıştır. Farmakolojik düzeyde androjen libidoyu artırır. Yan etkileri; Virilizasyon (akne, alopesi, hirsutizm, ses kalınlaşması), iştah ve kilo artışıdır. Lipid profiline olumsuz etkileri vardır.

2.2.1.2.4. Tibolon

Tibolon, 19-Nortestesteron türevidir ve sistemik dolaşıma katıldıktan sonra metabolitlerine ayrılmaktadır ve enterohepatik dolaşıma karışmaz. Ana bileşik ve metabolitleri hedef organ üzerinde zayıf östrojenik, zayıf gestagenik ve çok zayıf androjenik etki gösterir. 2.5mg/gün dozunda kullanılan Tibolon postmenopozal olgularda vazomotor semptomların düzeltilmesinde ve özellikle libidonun artırılmasında etkin bulunmuştur (Hassa, Ünlü, Yakın, Uras, Altu, Kösebay, Ayhan, 2000).

Tibolon kullanımında genelde endometriyumda atrofi olur ve hiperplaziye sebep olmadığı savunulmaktadır (Kicovic, Cartes at all . 1982). Tibolonun kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanını etkilememektedir ve fibrin plaklarındaki fibrinolitik aktivitede artma olduğu gösterilmiştir.

İnsülin rezistansı olan kadınlarda tibolon insülin sensitivitesini artırmıştır, diyabetik hastalarda iyi bir tercih olabilir. VLDL, total kolesterol, LDL düzeylerinde değişiklik yapmazken trigliseridleri düşürür (Hassa, Ünlü, Yakın, Uras, Altu, Kösebay, Ayhan, 2000).

Tibolonun iki yıl süreyle kullanımında önceden osteoporozu bulunan postmenopozal olguların % 8’inde kemik mineral dansite artışı yaptığı bildirilmiştir (Read,1993)

2.2.1.2.5. Selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM)

Antiöstrojenler, özellikle parsiyel agonistik etkilerine dayanarak vücutta östrojenin etkilerini ortadan kaldıran bileşiklerdir. Meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen, endometrium üzerindeki proliferatif etkisi yüzünden tercih edilmezken, endometriuma etkisi olmayan raloksifen son yıllarda osteoporozun önlenmesi amacıyla kullanım alanı bulmuştur. Raloksifen, SERM ailesinden bir tamoxifen analogudur.

Raloksifen, endometriyuma proliferatif etki yapmazken kemik ve lipid üzerine olumlu etkiler gösterir. MORE çalışması (Multiple Outcomes of Raloxifene Evalution) osteoporozlu kadınlarda 4 yıl tedaviden sonra raloksifenin vertebral kırıkları % 50 azalttığını göstermiştir. Majör yan etkisi venöz tromboembolizmde 3 kat artış yapmasıdır ve olguların tümü ilk 1–2 yıl içinde görülür. Raloksifen kullanan kadınların küçük bir kısmında sıcak basmaları, bacak krampları, göğüslerde gerginlik ve vajinal kanamalar oluşur (Atasü, Özekici, Hekim, 2001, Speroff, 2007). Raloksifen özellikle hiperlipidemisi olan veya meme kanseri riski taşıyan kadınlarda ilk tercih olabilir (Hassa, Ünlü, Yakın, Uras, Altu, Kösebay, Ayhan, 2000).

2.2.1.3. Hormon Tedavisinin Riskleri

2.2.1.3.1. Endometrium Kanseri :

1975 yılının sonlarında yapılan çalışmalarda östrojen ile yapılan hormon tedavisinin postmenopozal devredeki kadınlarda endometriyum kanseri riskini dört-yedi kat arttırdığı gözlenmiş olup, bu bulgu sonradan yapılan epidemiyolojik çalışmalarla doğrulanmıştır (Albertazzi, Pansini, Bonaccorsi, Zanotti, Forini, De Aloysio, 1998. Germain, Peterson, Robinson, ALecker, 2001). Östrojenin kanserojen etkisi, endometriyum hücrelerinde mitotik aktivitede hızlanmaya neden olmasındandır. Progesteron ise östrojenin mitotik etkisini bloke etmektedir. Postmenopozal östrojen uygulanan kadınlarda endometriyum varsa mutlaka progesteron eklenmelidir. Ayda optimum 12 gün progesteron ilavesi yapılarak kullanılan östrojene bağlı olan hiperplazi ve endometriyum kanser riskindeki artış ortadan kaldırılır. Raloksifen ve Tibolon kullanımının endometriyum kanseri riskini arttırmadığı vurgulanmaktadır (Hassa, Ünlü, Yakın, Uras, Altu, Kösebay, Ayhan, 2000)

2.2.1.3.2. Meme Kanseri

Günümüzün önemli konuları arasında yer alan postmenopozal hormon replasman tedavisi (HRT) ve özellikle bunun meme üzerine olan etkileri yoğun tartışmalara neden olmaktadır.

Östrojen genellikle target organlarda proliferatif etki gösterir ve progesteron ise östrojenin bu proliferatif etkisine inhibitör etki gösterir. Son yıllardaki araştırmalar meme üzerinde etkinin bu şekilde olmadığını söylemektedir (Södervist, Shoultz, 2000)

Meme ve endometriyum üzerine steroid cevabı farklıdır. Memede östrojen reseptör sayısı lüteal fazda azalma göstermesine rağmen, progesteron reseptör sayısında değişiklik olmaz. Memedeki proliferatif aktivite siklus boyunca sürer ve lüteal fazda pik yapar. Endometriyumda ise proliferasyon folliküler fazda yoğundur (Henry, 2000. Park, Pike, Park, Pres, 1999). Bu bulgu progesteronun endometriyumda proliferasyonu engellediği halde memede proliferasyonu artırdığı gerçeği vurgulamaktadır (Södervist, Shoultz, 2000. Shairen, Luban, Troisi, Sturgeon, Brintol, Hoover, JAMA, 2000)

Günümüzde progesteronun memede koruyucu etkisinin olmadığı, tam aksine risk faktörü oluşturduğu kabul edilmektedir (MacNoughton, Barah, McCloud, Hee, Burger, 1992)

Yapılan geniş kapsamlı klinik ve epidemiyolojik araştırmalar; sadece östrojen kullananlara oranla, östrojenle birlikte progesteron kullanan postmenopozal kadınlarda meme kanserinin daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. HRT süresi ne olmalıdır? Kısa süreli HRT' nin meme kanseri üzerindeki etkisini araştıran pek çok çalışma vardır, örneğin; Palmer ve arkadaşları konjuge östrojen ile HRT' de meme kanseri riskinin 15 yıllık kullanımdan sonra artmaya başladığını, 5 yıldan az kullanımlarda rölatif riskin 0.7 olduğu ve 14 yıla kadar bu riskin değişmediğini bildirmişlerdir (Palmer, Rosenberg, Clark, 1991)

Yang 5 yıldan az kullananlarda meme kanseri için rölatif riskin 0.8 olduğu ve 10 yılda uzun kullanımlarda bu riskin 1.6 ya yükseldiğini saptamış ve kısa süreli kullanımlarda HRT 'nin meme kanseri riskini artırmadığı sonucuna varmıştır (Yang, Daling, Band, Gallgher, White, Weiss, 1992. Rohan, Miller, 1999).

Colditz 1993'de yaptığı bir meta-analizde HRT' de östrojene progesteron ilavesini meme kanseri riskini artırmadığını bildirmiştir (Colditz, Egan, Stampfer, 1993)

1995 yılında Newcomb ve ark'larının 3110 olguluk çalışma ve 3698 olguluk kontrol grubundan oluşan bir araştırmada HRT süresinin meme kanseri gelişimine etkisi araştırılmıştır (Newcomb, Longnecher, Stoner, Mittendorf, Baron, Clapp, Bogdan, Willet, 1995)

Araştırmacılar postmenopozal östrojen kullanımının meme kanser gelişim riskini artırmadığını ve 5 yıldan daha az kullanımlarda rölatif riskin 0.81 olduğunu bildirmişlerdir (Colditz, Hankinson, Hunter, et al, 1995)

Dupont ve Page yaptıkları meta-analiz çalışmalarında HRT sonrası en az 5 yıl için meme kanser insidansında risk artışı saptamadılar (Dupont, Page, Parl, Plummer, Scahvyler, Kasami, Jensen, 1999. Dupont, 1999)

Ancak rölatif riskin arttığını belirten çalışmalar bildirilmiştir. Halen osteoporoz, kardiovasküler hastalıktan koruyucu dozdaki östrojeni meme kanseri riskini arttırmadığı kabul edilmektedir (Dupont, Page, Parl, Plummer, Scahvyler, Kasami, Jensen , 1999)

WHI (Women's Health Initiative) çalışmasında östrojen-progesteron kullanımının, kullanım süresiyle ilişkili olarak, meme kanser riskini artırabileceği gösterilmiştir. WHI çalışması bu konuda en yeni çalışmadır (Haziran 2002).

2.2.1.3.3. Safra Kesesi Hastalıkları

Östrojen tedavisi, safra kesesi hastalığı riskini hormon almamış kadınlara oranla iki kat arttırmaktadır (Sucling, Lethaby, Kennedy, 2006).

Parantral östrojenler safra ile ilgili risk taşımazlar (Ertüngealp, Seyisoğlu, 1996)

2.2.2. Postmenopozal Diğer Tedaviler - Nonhormonal Tedaviler

En seçkin tedavi hormon replasmanıdır, ancak bazı hastalar hormon tedavisini kabul etmez ya da bu tedavi için uygun olmazlar. Bu durumda diğer seçeneklere başvurulur.

Oral uygulanan klonidin, bromokriptin ve naloksan sıcak basmaları üzerine sadece yüksek dozlarda ve sık yan etki oranıyla etki etmektedir. Bellergal, plasebodan hafif etkili olabilir. Veraliprid bir dopamin agonistidir, günlük 100 mg'ı sıcak basmalarını inhibe eder ancak mastodini ve galaktore yapabilir. Günde 800 IU vitamin E, izoflovonlar (soya dahil) plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin fark göstermezler.

2.2.2.1. Selektif serotonin reuptake inhibitörleri

Selektif serotonin reuptake inhibitörlerinden (SSRI) fluoksetin, paroksetin ve venlafaksin sıcak basmasında etkili bulunmuştur. Ek avantajları ise depresyon, anksiyete ve uykuda olumlu etki yapmalarıdır.

2.2.2.2. Alfa Adrenarjik Agonistler

Başlıcaları klonidin ve alfa-metil-dopa'dır. Klonidin bir alfa-2-adrenerjik reseptör agonistidir. 0,2- 0,4 mg/gün dozlarda sıcak basmasını % 46-50 oranında geriletir (Ertüngealp, Seyisoğlu, 1996). Metildopa 500–1000 mg/gün dozunda sıcak basmasına karşı etkilidir (Atasü, Özekici, Hekim, 2001, Speroff, 2007).

2.2.2.3. Naturel (alternatif) tedaviler

2.2.2.3.1. Fitoöstrojenler

Östrojenik aktivitesi olan veya metabolize olduklarında östrojenik aktivite gösterebilen nonsteroidal maddelerdir. 17-beta –östradiol ve selektif östrojen reseptör modülatörlerine benzerler. Etkileri 17- beta-östrojenlerden 1000 kat daha zayıf olmasına rağmen potansiyel olarak östrojenin hem agonisti hem de antagonisti gibi davranırlar. Üç ana fitoöstrojen tipi vardır:

- 1) İzoflavonlar (Genistein, Daidzein): soya fasülyesi, mercimek, nohutda bulunur,
- 2) Lignanlar: keten tohumu, mısır gevreği, sebzeler, meyvalarda bulunur,
- 3) Kumenstanlar: ayçiçeği tohumu, fasülye filizlerinde bulunur.

Soya fitoöstrojenlerin tüketiminin fazla olduğu asya ülkelerinde menopozal vazomotor semptomların insidansı daha düşüktür (Bundred, Turner. 2004)

Ne var ki, bazı randomize kontrollü çalışmalar, soyanın sıcak basmaları üzerine minimal etkisini saptarken, plasebonun belirgin etkisi olduğunu göstermişlerdir. Vincent ve Fitzpatrick, sıcak basmalarında soya ile % 45'lik azalma saptamışlardır (plaseboda azalma %30 iken) (Vincent, fitzpatrick, 2000). Bu çalışmaların istatistiksel olarak önemli sonuçları olmasına rağmen klinik önemleri belirgin değildir. 69 postmenopozal kadını içeren bir çalışmada Germain ve arkadaşları, isoflavinden zengin protein içeriklerin kullanımından 24 hafta sonra sıcak basmalarının ve gece terlemelerinin şiddetinde bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir (Germain, Peterson, Robinson, ALeker, 2001)

Fitoöstrojenler, uterus ve vajinaya etki etmediğinden vajinal kuruluk ve disparoniye olumlu bir etki beklenemez; ancak endometriyuma proliferatif uyarı yapmaması istenen bir durumdur. (Speroff, 2007)

2.2.3. Postmenopozal Dönemdeki Vajinal Atrofi Tedavisi

Menopoz sonrası östrojen eksikliği nedeniyle, vajinal atrofiye bağlı olarak ortaya çıkan vajinal kuruluk, yanma, kaşıntı ve dispareni nedeniyle genel olarak hayat kalitesi ve libido azalır. 1990'lara kadar vajinal atrofi semptomları için sistemik hormon replasman tedavisi kullanılırdı. Fakat hormon kullanımına bağlı yan etkiler nedeniyle ve vazomotor semptomların düzeltilmesi için gerekli olan dozlardan daha düşük dozlar ürogenital belirtilerin düzeltilmesi için etkin olarak kabul edildiğinden vajinal yolla uygulanan çeşitli preparatlar kullanılmaktadır (Sitruk-Ware, Thomas, 1997, Santos, Clissold, 2010)

Bunlar jel, krem ya da kapsül formlarında; düşük doz vajinal E2 (estradiol), estriol, promestrien, hyaluronik asit, lipozom, Humulus lupulus ekstraktı içeren fitoöstrojenler, vitamin E preparatları gibi maddelerdir. Yapılan çalışmalarda hem hastalar hem de araştırmacılar tarafından güvenli ve etkili olarak kabul edilebilir olarak değerlendirilmiştir (Morali, Polatti, Metelitsa, Mascarucci, Magnani, Marrè, 2006)

Lokal östrojen tedavileri, vulva ve vajende atrofi nedeniyle oluşan şikayetlerin tedavisi için tavsiye edilir. (Sitruk-Ware, Thomas, 1997)

FDA, Vajinal atrofi tedavisinde vajinal östrojenin mümkün olan en düşük efektif dozun kullanılması tavsiye eder (FDA, 1995. North American Menopause Society, 2010)

Lokal östrojen tedavilerinde sistemik absorpsiyonları minimaldir ve endometrial hiperplazi çok nadirdir. Lokal vajinal östrojen tedavisi kullanımı sırasında progestin kullanımına gerek yoktur (North American Menopause Society, 2007).

Kanıt düzeyi 1 olan, Multisentrik, randomize, çift kör bir çalışmada; 230 postmenopozal hastada atrofik vajinit tedavisinde 25 mcg E2 vajinal tablet, 10 mcg **E2 vajinal tablet** ve plasebo vajinal tabletin 12 hafta uygulanması sonrasında sonuçlar değerlendirilmiştir. Sonuçta bu ilaçların vajinal atrofi semptomlarındaki iyileşmede ve vajinal ve üretral dokudaki epitel matürasyonundaki etkinliğinin 25 mcg E2 vajinal tablet, 10 mcg E2 vajinal tablet uygulamasında anlamlı bir fark olmadığı ve plasebodan daha etkin olduğu gösterilmiştir (Bachmann, Glorinda, Lobo, Rogerio, Gut, Robert, Nachtigall, Lila, Notelovitz, Morris, 2008)

Postmenopozal kadınlarda vulvovajinal atrofi ile ilgili cinsel işlev bozukluğunun tedavisinin değerlendirildiği bir reviewde, vulvovajinal atrofi ile ilgili cinsel işlev bozukluğu için oral, transdermal veya vajinal östrojen preparatlarını en etkili tedavi seçenekleridir.

Lasofoksifen ve ospemifene gibi selektif östrojen reseptör modölatörleri postmenopozal kadınlarda vajinal doku üzerinde olumlu bir etki göstermiştir. Vajinal dehidroepiandrostenedion (DHEA), vajinal testosteron ve doku selektif östrojen modölatörleri umut verici yeni tedaviler olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak postmenopozal vulvovajinal atrofi tedavisindeki etkinliğini ve güvenilirliğini teyit etmek için daha çok klinik çalışmalar gereklidir (Tan O, Bradshaw K, Carr BR. 2012)

2.2.3.1. Östradiol Vajinal Tablet

Vagifem vajinal tablet (Novo Nordisk, Danimarka) 25 mg Östradiol Hemihidrat içerir. Östrojen eksikliği sendromuna bağılı olarak gelişen atrofik vajinit tedavisinde kullanılır. Vajinal tablet ile çok düşük dozda 17 β -Östradiol, kontrollü biçimde salınmaktadır ve endometriyum veya meme dokusundaki olası uyarıcı etki olasılığı minimumdur.

Kontrendikasyonları:

-İçerdiği maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık

-Aktif bir östrojene bağımlı kanser

-Porfiria

Yan etki olarak hafif vajinal kanama, vajinal akıntı, alerjik reaksiyonlar, deri döküntüsü görülebilir.

Kullanım şekli ve dozu: Plazma Östradiol düzeyleri tedavi sonrası ikinci haftadan itibaren postmenopozal seviyeleri aşmayacağından tedaviye bir progestogen eklenmesi önerilmemektedir. Vajinal tablet aplikatörü kullanılarak derin biçimde vajina içine yerleştirilir.

Başlangıç dozu, 2 hafta süreyle günde 1 vajinal tablet, İdame dozu, haftada 2 kere 1 vajinal tablet

2.2.3.2. Promestrien Vajinal Yumuşak Kapsül

Colpotrophine® Vajinal Yumuşak Kapsül; etken madde olarak 10 mg promestrien içerir. (MERCK İlaç, Fransa)

Vajinal epitelyum hücrelerinin farklılaşmasını ve matürasyonunu stimüle eder. Östrojenik eksikliğe sekonder vulva-vajinal atrofisinin semptomlarının tedavisini sağlar.

Promestrien alt genital bölgede mukoza üzerine lokal uygulandığında lokal östrojenik aktiviteye sahiptir. Bu etkisiyle mukozoda trofik etki yapar ve vajinal pH'yı düşürerek pH'yı çocuk doğurma yaşı değerlerine yaklaştırır. Vajinal mukoza diferansiyasyonu ve matürasyonu sitümüle ederek lokal hipoöstrojenik etkileri telafi eder (Sitruk-Ware, Thomas, 1997).

Endikasyonları

-Östrojen eksikliğine bağlı vajinal atrofiler,

-Doğum, ameliyat, fiziko-terapi sonrası; vulvar ve serviko-vajinal hasarın iyileşmesinde endikedir.

Farmakodinamik çalışmalar promestrienin vajinal uygulanmasının, vajinadan uzaktaki östrojene duyarlı organlarda istenmeyen östrojenik etkiye neden olmadığını göstermiştir. Biyolojik yarı ömrü 24 saatten kısadır.

Promestrien (3-propil eter-17 beta estradiol-metil-eter), lokal uygulama için tasarlanmış olan bir östrojen molekülüdür. Vajinal epitelde intermedier hücreler üzerinde hafif bir artma, Süperfisyel hücreler üzerinde ihmal edilebilir bir etki gözlenmiş olup analiz sonucunda uzun süreli tedaviler için bile, zararlı östrojenik etkilerin çok az olasılıkla olduğunu göstermektedir (Gaudefroy, Pigache, 1977)

607 postmenopozal kadında atrofik vajinit için promestrien etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren çok merkezli bir çalışmada, hastalar 20 gün promestrien 10 mg içeren kapsüller ile tedavi edildi. Başlangıçta ve tedavi sonunda semptomlar ve vajinal mukoza görünümü değerlendirilendirildi. Sonuçlar promestrienin iyi tolere edilebilen, etkili bir vajinal antiatrófik ajan olduğunu gösterdi (Wehba, Salim; Ferbnaudes, Cesar, 1993)

Başka bir çalışmada; Promestrienin minimal absorbe edilen Estradiol analogu olduğu ve doğal ya da cerrahi menopozlu kadınlarda östrojen eksikliğinin neden olduğu atrofik değişiklikleri geri döndürmek için etkili olduğu, şiddetli vulvovajinal semptomu olan ve meme kanseri riski olan, pür lokal östrojen gereken kadınlarda promestrienin iyi bir seçim olabileceği belirtilmiştir (Santos, Clissold, 2010)

Vajinal östrojenlerin jinekolojik onkoloji hastalarında kullanılmasının tartışmaya açık olduğu belirtilen bir çalışmada; vajinal promestrienin önemsiz derecede absorbe olduğu belirtilmiştir. 17 jinekolojik onkoloji hastasına vajinal promestrien verilmiş ve Estrone sülfat plazma seviyelerine bakılmış ve önemli derecede değişiklik olmadığı ve vajinal kuruluk, disparoni ve

vajen beslenmesini düzenlediği tespit edilmiştir. Vajinal lubrikasyon ve dispareni visuel analog skala ile değerlendirilmiş, atrofi: kolposkopi, lügol solüsyonu, sitoloji ve pH ile değerlendirilmiş. 1 ay sonra subjektif ve objektif parametreler iyileşmiş. Tedavi öncesi ASCUS olan 4 hastadan sadece 1 tanesinde tedavi sonrası ASCUS tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre de postmenopozal kadınlarda promestrienin güvenli ve efektif olarak tedavi edici özelliği olduğu sonucuna varılmıştır (Del Pup, Postruznik. (COGI) 2011)

Vajinal promestriene, şiddetli vajinal kuruluk ve disparenidenden muzdarip 15 jinekolojik kanser hastasında 1 ay kullanıldı. Plazma estron sülfat (E1S) seviyeleri ölçüldü ve tedavi sonrasında Plazma estron sülfat (E1S) seviyelerinin önemli ölçüde etkilenmediği saptandı. Mevcut vajinal konjuge östrojen krem veya 25 mcg östradiol tablet, plazma estron düzeylerini artırabildiği bildirildi. Ancak Promestrienin, sistemik östrojenisiteyi gösteren plazma estron düzeylerini değiştirmediği belirtildi. Bu östrojen biçiminin (Promestrienin), vajinal atrofi için efektif olduğu ve düşük vajinal absorpsiyon seviyesine sahip olduğu bildirildi. Yine de tedavi öncesi ve sonrası plazma estron düzeylerinin araştırıldığı daha büyük çalışmalar yapılmalıdır, şeklinde bir sonuca varıldı. (Del Pupa L, Postruznik D, Coronac G. 2012)

1976-2009 yılları arasında yayınlanmış on altı çalışmanın değerlendirildiği sistemik reviewda: lokal olarak kullanılan maddelerin vajinal sitoloji üzerindeki etkileri ve sistemik emilimleri değerlendirilmiştir. Sonuçta düşük östrojen seviyelerine bağlı kadın genital atrofik bozuklukların tedavisinde lokal olarak uygulanan promestrienin etkililiği doğrulandı ve sistemik emilimi ihmal edilebilir olarak değerlendirilmiştir. (Pompei, Luciano de Melo, Fernandes, César Eduardo, Melo, Nilson Roberto, 2010)

Vajinal promestrienin iki uygulama rejiminin karşılaştırıldığı bir çalışmada; 1. Grupta 14 hastaya 60 gün boyunca hergün, 2.grupta 16 hastaya 20 gün boyunca hergün sonrasında 40 gün boyunca haftada 3 kez kullanımının, plazma gonadotropin ve estradiol düzeyleri ve vajende antiatrofik etkinliğinin ve güvenilirliğinin analizinde, iki uygulama rejimini arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır (Wehba, Fernandes, And, Ferreira, J. A. S, Lima, 1991)

2.2.3.3. Hiyalüronik Asit Vajinal Ovül

Cicatrindina Vajinal Ovul (Farma-Derma, Bologna, Italy) Aktif bileşen 1 ovül; Hiyalüronik Asit 5 mg, Centella asiatica Yağı Ekstresi 60 mg, Aloe vera Yağı Ekstresi 60 mg, Calendula officianlis Yağı Ekstresi 60 mg, Melaleuca Esansiyel Yağı 2 mg içerir.

Doğum sonrasında, jinekolojik ameliyatlardan sonrasında, termal koter uygulaması sonrası (rahim ağzı erozyonu vs için), kemoterapi ve radyasyon ışını uygulaması sonrası ve östrojen yetersizliği sebebiyle şiddetli vajinal kuruluk durumlarında dokunun iyileşmesine yardımcı olarak kullanılabilen hormonsuz bir preparattır.

Hyalüronik, asit deri ve mukozanın temel taşlarından biridir ve yara iyileşmesi süresince kaçınılmaz bir role sahiptir. Yara bölgesinde immun sistemi aktive eder, yenileme hücrelerini aktive eder ve yara iyileşme sürecini hızlandırır. Yüksek su bağlama kapasitesine sahip oluşu ile yenilenme süreci için optimal şartları yaratır ve östrojen eksikliğinden kaynaklı olanlar da dahil tüm vajinal kuruluk durumlarında kullanılabilir. Kullanım Şekli; akşamları 1 Ovül.

-Hyalüronik asit; insan doku ve mukozalarının doğal bileşeni olan glikozaminoglikanlar sınıfına ait bir polisakkarittir. Uterin serviksinin silindirik epitelyum hücrelerindeki bezler tarafından üretilir.

-İnsan vücudunun doğal bir bileşenidir

-Fizyolojik seviyede birçok dokuda, çoğunlukla ekstraselüler matrikste yaygın olarak bulunur

-Yüksek su çekim ve bağlama kabiliyetine sahiptir (Higroskopisite).

-Lökosit CD 44+ reseptörüne bağlanır

-Fibroblastları ve yeni kollajen sentezini tetikler

-Fibrin formasyonunu sağlar, eksudasyonu azaltır, keratinositlerin proliferasyonu ve migrasyonunu stimüle eder

-Yara iyileşmesini hızlandırır, reepitelizasyon süresini kısaltır

-Ek anti-oksidan etkisi ile serbest radikallere karşı koruyucudur

-Hyalüronik asitin ana fonksiyonu; daha hızlı ve etkin bir doku iyileşmesinin yardımcı olmak üzere, optimal koşulları sağlayacak nemli bir ortam oluşturmaktır.

-Higroskopik yapısı sayesinde vajinal mukozu nemlendirir, elastisitesini artırır, direncini artırır.

-Aloe Vera

Anti flojistik etkinlik gösterir, diğer bileşenlerin daha kolay penetre olmasına yardımcı olur, pH'yı düzenler, kollajen sentezini ve hücresele rejenarasyonu tetikler. (Maddocks-Jennings , Wilkinson, Shillington, 2005)

-Centella Asiatica

Gecikmiş tip yara iyileşmesinde etkilidir, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini tetikler, anti ülser aktiviteye sahiptir, doku onarım işleminin uyarılıp, başlatılmasını sağlar (A. Shukla et al, 1999)

-Maleluaca (tea tree oil)

Topikal antiseptik özelliği vardır, gram+ ve gram- (propioni bacterium acnes ve Staphylococcus aureus) bakteriler üzerinde etkilidir, anti-candidial aktiviteye sahiptir, vajinal yanma ve kaşıntıyı giderir. (Hammer Carson, Riley , 1998)

-Calendula Officinalis

Sahip olduğu güçlü anti-ödematoz aktivite ile kılcal damarlar üzerinde koruyucu bir etki gösterir, doğal dezenfektan özelliği vardır.

2.2.3.4.Genistein

Fitoöstrojenlerden izoflavon kategorisine giren bir maddedir. Genistein içeren vajinal ovül, postmenopozal hastalarda vajinal atrofi için östrojenlere alternatif bir tedavi seçeneği sağlar. Fakat etkinliğinin kabul görebilmesi için daha büyük ve prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekir. (Le Donne M, Caruso C, Mancuso A, Costa G, Lemmo R, Pizzimenti G, Cavallari V. 2011)

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 2013 yılı içinde T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü'nden onay alınmasından sonra başlatıldı. Hastalara çalışmanın amacı yapılacak tahliller hakkında bilgi verildi, çalışma içeriği sözlü ve yazılı olarak anlatıldı. Katılmaya onay veren hastalar bilgilendirilmiş onay formunu imzalamalarını takiben çalışmaya dahil edildi.

Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından sağlandı.

3.1.OLGU SEÇİMİ

Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği menopoz polikliniğine Ocak 2013-Ağustos 2013 tarihleri arasında başvuran, postmenopozal vajinal atrofiye bağlı olarak vajinal kuruluk, yanma, kaşıntı, dispareni gibi şikayetleri olan, doğal ve cerrahi menopozlu toplam 140 olgu ile başlandı ancak 91 hasta ile tamamlanabildi. Çalışma prospektif, randomize, kontrollü, tek kör olarak yapıldı.

Çalışmamız her üç ilacın randomize kontrollü olarak etkinliklerinin değerlendirildiği ve karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

Çalışmaya katılmadan önce hastalar kullanacağı ilacın faydaları ve yan etkileri konusunda bilgilendirildi ve tedaviyi kabul edenler çalışma grubuna dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

-Postmenopozal vajinal atrofi semptomları olan,

-Seksüel aktif,

-40 yaş ve üzeri,

-Serum E2(östradiol)< 20pg/ml, FSH (follükül stümulan hormon) düzeyinin >40IU olması

- En az 1 yıldır menopozda olan,
- Transvajinal Ultrason ile endometrial kalınlığı 5 mm veya altında olan (Uterusu olan hastalarda)
- PAP smear sonuçları negatif olan
- Bilateral mamografide malignite lehine patolojik bulgu saptanmayan
- Meme muayenesinde ele gelen kitlesi olmayan
- Ailede meme ya da endometrium kanseri öyküsü olmayan
- Herhangi bir nörolojik hastalık belirtisi olmayıp, bu nedenle tedavi almamış olan
- Hormon tedavisinin kontrendike olduğu diğer durumlara (akut tromboemboli, geçirilmiş MI vb.) sahip olmayan
- Araştırmaya katılmaya onay veren hastalardır.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Meme kanseri veya başka bir kanseri olan hastalar,
- Sebebi bilinmeyen genital kanaması olan hastalar,
- Akut tromboflebiti olan veya östrojen bağımlı tromboemboli hikayesi olan hastalar,
- Tedaviden önceki 12 ay içinde hormon ilacı kullanan
- Bu ilaçlara karşı allerjisi olan hastalardır.

Çalışmaya 140 olgu ile başlandı. Çeşitli nedenlerden dolayı 49 hastanın tedaviyi bırakmasından dolayı ancak 91 hasta ile çalışma tamamlandı.

Çalışmaya başlamadan önce hastanemizin etik kurulundan ve T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü'nden onam alındı.

Menopoz sonrası ortaya çıkan östrojen eksikliğinden kaynaklanan vajinal atrofi ve distrofilerde, dokunun iyileşmesine yardımcı olmak üzere çalışmamızda kullandığımız her üç ilacın endikasyonu bulunmaktadır.

Hastalar rastgele 3 gruba ayrılarak randomizasyon yapıldı (grupların numaralarının yazılı olduğu kağıtların bulunduğu torbadan, poliklinik hemşiresi tarafından, her hasta geldikçe bir kağıt çekildi).

-Birinci gruba (n= 30) Östradiol Vajinal tablet (Vagifem 1x1 25 mg / gün), tedavi başlangıcında 2 hafta süreyle günde 1 vajinal tablet, sonrasında idame dozu haftada 2 kere 1 vajinal tablet verildi.

-İkinci gruba (n= 30) Promestrien (Colpotrophine Vajinal Yumusak Kapsül 1x1 10 mg/gün) verildi.

-Üçüncü gruba(n= 31) Hyaluronik asit (Cicatridina Vajinal Ovül 1x1) verildi.

Toplam tedavi süresi 8 hafta olarak uygulandı.

Tüm hastalardan çalışma başlangıcında yazılı olarak bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara isimlerinin kayıda geçmeyeceği, kişisel bilgilerinin ve yanıtlarının bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacağı anlatıldı.

Gruplar en az 35'er kişilik olarak planlandı. Ancak hastalara verdikleri telefonda ulaşamama, menopoz takiplerini şehir dışında sürdürme isteği, tedaviyi bırakma gibi değişik nedenlerle çalışma birinci grupta 30, ikinci grupta 30, üçüncü grupta ise 31 hasta ile tamamlanmıştır.

Hastaların yaş, gebelik ve doğum sayısı, boy, kilo, [VKİ (Vücut Kitle İndeksi): vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²)], meslek, menopoza girdiği yaş, vazomotor semptom varlığı ve süresi, hipertansiyon, diyabet, guatr, meme hastalığı, nörolojik hastalık, karaciğer problemi, koroner kalp hastalığı gibi rahatsızlıkları ve ailelerinde meme ya da endometrium kanseri öyküsü olup olmaması sorgulanarak kaydedildi.

Tüm hastaların menopoz semptomlarının şiddeti, çalışmanın başlangıcında ve tedavi sonrasında Menopoz Semptomlarını Değerlendirme Skalası (MRS) aracılığıyla değerlendirildi ve kaydedildi.

Hastaların tedavi öncesinde: Atrofi Semptomları; Vajinal kuruluk, Ağrı, Disparoni, Yanma şikayetlerinin olup olmadığı ve varsa şiddeti sorgulandı. Cinsel aktivitelerinin sıklığı (sayı / ay) sorgulandı. Aynı Hekim tarafından hastaların jinekolojik muayeneleri yapıp, vajinal atrofi derecesi gözlemlendi.

Sitopatolojik bulgular için vajinal sürüntüleri vajen sağ yan duvardan smear fırçası ile alındı. Vajinal sürüntüleri aynı Patolog tarafından (preparatın tedavi öncesi yada sonrası olduğunu bilmeden) değerlendirildi.

Vajinal pH bakıldı, Transvajinal-Ultrason ile endometrial kalınlık bakıldı, serum FSH ve E2 çalışıldı. Rutin meme muayenesi yapıldı. Ultrasonografik ölçümde 6,5 MHz vajinal endoprob (Voluson PRO 730, General Electrics®,USA) kullanıldı.

Hastalar tedaviden 8 hafta sonra kontrole çağrılıp tekrar, Atrofi Semptomları; Vajinal kuruluk, Ağrı, Disparoni, Yanma şikayetlerinin olup olmadığı ve varsa şiddeti sorgulandı. Cinsel aktiviteleri sorgulandı. Jinekolojik muayeneleri yapıp, vajinal atrofi derecesi gözlemlendi. Sitopatolojik bulgular için kontrol vajinal sürüntüleri vajen sağ yan duvardan alındı. Vajinal pH bakıldı, Transvajinal-Ultrason ile endometrial kalınlık bakıldı ve oldu ise endometriumdaki değişiklikler incelendi. İlacın oldu ise yan etkileri sorgulandı, serum FSH ve E2 seviyeleri tekrar çalışılarak ilaçların kandaki hormon seviyelerini değiştirip değiştirmediği değerlendirildi. Kontrol meme muayeneleri yapıldı.

Vajinal sürüntüleri fiksasyondan sonra hemotoxylen-eosin ile boyandı ve tanımlayıcı yöntem ile bakıldı. Biopsiler kodlandı ve aynı Patolog tarafından, preparatlar tedaviden önce ya da sonra olduğunu bilmeden bakıldı. Vajinal sürüntüdeki süperficial, intermedier ve parabazal hücrelerin yüzdeleri, 200 tek hücrenin sayılması ile hesaplandı.

FSH ve E2, Abbott Diagnostics'in Architect i2000SR® (USA) cihazında Architect kitleri kullanılarak Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Test (CMIA) olarak çalışılmıştır.

Çalışma grubumuza başlangıçta 140 postmenopozal kadın alındı, 49 kadın çalışma dışı kalmıştır. Hastaların 16'sı cerrahi menopozlu olduğundan, sadece 75 kadında endometriyal kalınlık ölçümü yapılmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ:

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi ve buna göre; Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin üç grup arasındaki karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı (ANOVA sonucunda anlamlı fark bulunan değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında varyans türdeşliğine göre Tukey ya da Tamhane T^2 testleri kullanıldı). Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin üç grup arasındaki karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı (Kruskal Wallis testi sonucunda anlamlı fark bulunan değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı). Sürekli değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri arasındaki karşılaştırmalarda; normal dağılım gösteren değişkenler için bağımlı iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Wicoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi kullanıldı.

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise ortanca [çeyreklikler arası genişlik] ile gösterildi.

Değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Kategorik değişkenler yönünden gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeleri arasındaki karşılaştırmalarda; iki kategorili değişkenler için Mc Nemar testi, ikiden fazla kategorili değişkenler için Marjinal Homojenite Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi.

p değeri 0.05'den küçük ($p < 0,05$) hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 20, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

4.BULGULAR

Çalışmaya 140 olgu ile başlandı. Tedavi protokolünü tamamlayabilen 91 hastanın sonuçları istatistiksel değerlendirmeye alındı. Hastaların çalışmadan ayrılma nedenleri; tekrar kontrole gelmek istememe, vajinal yolla uygulandığı için ilacı kullanmaya devam etmek istememe, ilacını kullanmayı bırakma, tedavisini başka bir merkezde sürdürme isteği, hastalara verdikleri telefonda ulaşamama, kendinin veya yakınlarının sağlık sorunları nedeniyle mevcut tedavisini devam ettirememesi olarak görüldü. Sonuçta 91 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastalar rastgele 3 gruba ayrılarak birinci gruba Vagifem, ikinci gruba Colpotrophin, 3. Gruba Cicatridina verildi.

Grup 1; Estradiol vag. tb (Vagifem) kullanan 30 hasta

Grup 2; Promestrien vag. kap. (Colpotrophine) kullanan 30 hasta

Grup 3; Hyaluronik asit vag. Ovül (Cicatridina) kullanan 31 hasta

Çalışmaya katılan Hastaların yaşları: 1. Grupta $56,93 \pm 7,78$, 2. Grupta $52,77 \pm 3,72$, 3. Grupta $52,45 \pm 5,27$ idi.

Tüm hastaların menopoza yaş ortalaması $46,40 \pm 4,65$ idi.

Hastaların menopoza girdiği yaş: 1. Grupta $46,23 \pm 5,34$, 2. Grupta $46,3 \pm 3,58$, 3. Grupta $46,65 \pm 4,97$ idi. Hastaların menopoza süresi 2 ile 33 yıl arasında olup ortalama menopoza süresi $7,63 \pm 5,97$ yıldır. Hastaların menopoza yaş açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların yaş ve menopoza süresi yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Hastaların yaş ve menopoza süresi yönünden Vagifem grubu, 2. ve 3. gruptan önemli düzeyde farklı bulundu. Diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmadı.

Gruplardaki hasta yaşlarının ve menopoza sürelerinin farklılığı, hastalar randomize edildiği için, istatistiksel olarak bu sonucun çıkması olağan olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, menopoza yaş, menopoza süresi ve vazomotor semptom süresi tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Demografik özellikler.

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	p
Yaş	56,93±7,777	52,77±3,72 ^a	52,45±5,272 ^a	0.005
Menopoz yaşı	46,23±5,348	46,3±3,58	46,65±4,97	0.934
Menopoz süresi	10,7±7,11	6,5±5,64 ^a	5,74±3,61 ^a	0.002
Vazomotor Semptom (VMS) Süresi	6,33±5,01	3,53±2,66 ^a	4,77±3,43	0.021
<i>Veriler aritmetik ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir.</i>				
<i>^a: Vagifem grubundan önemli düzeyde farklı bulundu. Diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmadı.</i>				

Hastaların menopoz sebebi değerlendirildiğinde; toplamda 16 hasta cerrahi menopoz, 75 hasta doğal menopoz idi. Hastaların menopoz sebebine göre dağılımı tablo 2’de gösterilmiştir.

Menopoz sebepleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.576).

Tablo 2. Hastaların menopoz sebebine göre dağılımı

Menopoz Sebebi	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	p
Doğal	26 (86,7)	23 (76,7)	26 (83,9)	0.576
Cerrahi	4 (13,3)	7 (23,3)	5 (16,1)	
<i>Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.</i>				

Hastaların Vücut kitle indeksi (BMI) $29,2\pm 4,76$ kg/m^2 idi. Gruplarda sırasıyla: 1. Grupta $28,58\pm 3,56$, 2. grupta $30,15\pm 5,70$, 3. Grupta $29,03\pm 4,81$ olarak saptandı. Hastaların Vücut kitle indekslerine göre dağılımı tablo 3' de gösterilmiştir.

Gruplar arasında Hastaların Vücut kitle indeksleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.426$).

Tablo 3. Hastaların Vücut kitle indeksleri

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatrídina (n=31)	p
boy	$1,6184\pm 0,06589$	$1,58\pm 0,051$	$1,61\pm 0,068$	0.099
kilo	$74,4\pm 9,971$	$75,6\pm 16,687$	$74,68\pm 12,11$	0.934
BMI (kg/boy²)	$28,58\pm 3,55916$	$30,15\pm 5,70$	$29,03\pm 4,81$	0.426
<i>Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterilmiştir.</i>				

Hastaların vazomotor semptomlarının şiddeti Menopause Rating Scale (MRS) ile değerlendirilmiş ve tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılması Tablo 4' de yapılmıştır.

Tedavi öncesinde vazomotor semptomların şiddetinin skorlaması yönünden gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tedavi sonrasında vazomotor semptomların şiddetinin skorlarını değiştirici etki yönünden gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hastaların tedavi sonrasında, vazomotor semptomların şiddetinin skorlaması yönünden colpotrophin ve cicatrídine arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Fakat Vagifem grubunda tedavi sonrasında vazomotor semptomların şiddeti anlamlı olarak azalmış saptanmıştır ($p=0.021$). Diğer gruplarda bu durum görülmemiştir.

Tablo 4. Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında vazomotor semptomların şiddetinin karşılaştırılması

	Derecesi	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹ p
Tedavi öncesi Vazomotor semptomların şiddeti	yok	3 (10)	6 (20)	4 (12,9)	0.684
	hafif	13 (43,3)	9 (30)	13 (41,9)	
	orta	3 (10)	6 (20)	5 (16,1)	
	şiddetli	7 (23,3)	5 (16,7)	8 (25,8)	
	çok şiddetli	4 (13,3)	4 (13,3)	1 (3,2)	
Tedavi sonrası Vazomotor semptomların şiddeti	yok	6 (20)	5 (16,7)	5 (16,1)	0.432
	hafif	10 (33,3)	12 (40)	14 (45,2)	
	orta	5 (16,7)	7 (23,3)	7 (22,6)	
	şiddetli	8 (26,7)	2 (6,7)	3 (9,7)	
	çok şiddetli	1 (3,3)	4 (13,3)	2 (6,5)	
²p		0.021	0.285	0.083	
<i>Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>					

Gruplar arasında hastaların parite sayıları açısından anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.040). Vagifem grubundaki hastaların paritesi daha yüksek tespit edildi. Gruplar randomize edildiği için bu sonuç önemli bulunmadı.

Tablo 5. Hastaların parite sayıları.

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹ p
Parite	3 [2-4]	3 [2-3,25]	2 [2-3] ^a	0.040
<i>Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu.</i>				
<i>^a: Vagifem grubundan önemli düzeyde farklı bulundu. Diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmadı.</i>				

Hastaların seksüel aktivite sıklığı, tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir. (Tablo 6). Gruplar arasında tedavi öncesinde ve sonrasında seksüel aktivite sıklığı (sayı / ay) yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat 2. grupta tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunmuştur. (p=0.020). Diğer gruplarda tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 6. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında seksüel aktivite sıklığının (sayı / ay) karşılaştırılması

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹ p
Tedavi Öncesi seksüel aktivite sıklığı	2 [1-4]	3,5 [2-4]	4 [2-4]	0.384
Tedavi Sonrası seksüel aktivite sıklığı	2 [1-4]	4 [2-5,25]	4 [2-4]	0.310
² p	0,158	0.020	0,077	
önce-sonra fark	0 [0-0,25]	0 [0-1]	0 [0-1]	0.831
<i>Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>				

Postmenopozal kadınların % 40'ından fazlasında, atrofik vajinite bağlı vajinal kuruluk tespit edilir (Bachmann, Nevadunsky, 2000).

Hastalara Vajinal kuruluk, vajinal ağrı, disparoni, yanma gibi vajinal atrofiye bağlı semptomlar soruldu ve hafif-orta-şiddetli gibi derecelendirmeleri istenerek komposit skorları hesaplandı.

Semptom yok: **0 puan**

Hafif: **1 puan**

Orta: **2 puan**

Şiddetli: **3 puan**

Tablo 7, 8, 9 ve 10' da hastaların vajinal kuruluk, vajinal ağrı, disparoni, yanma gibi şikayetlerinin şiddeti ve komposit skorları tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılmıştır.

Tablo 7'de hastaların vajinal kuruluk semptomu, tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılmıştır. Tüm gruplarda tedavi sonrası vajinal kuruluk semptomu şiddeti anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.001$).

Tedavi öncesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi bitiminde yapılan karşılaştırmada ilaçların etkinlikleri açısından gruplar arasında farklılık bulunmamış, her üç ilaç etkili bulunmuştur.

Tablo 7. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında vajinal kuruluk hissinin şiddetinin karşılaştırılması

	Derecesi	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹ p
Tedavi öncesi Vajinal Kuruluk	yok	4 (13,3)	7 (23,3)	1 (3,2)	0.142
	hafif	5 (16,7)	6 (20)	10 (32,3)	
	orta	17 (56,7)	13 (43,3)	12 (38,7)	
	şiddetli	4 (13,3)	4 (13,3)	8 (25,8)	
Tedavi Sonrası Vajinal Kuruluk	yok	11 (36,7)	20 (66,7)	10 (32,3)	0.060
	hafif	16 (53,3)	9 (30)	19 (61,3)	
	orta	3 (10)	1 (3,3)	2 (6,5)	
	şiddetli	0	0	0	
²p		<0.001	<0.001	<0.001	
<i>Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>					

Hastaların vajinal ağrı hissi tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılmıştır (Tablo 8). Tüm gruplarda tedavi sonrası vajinal ağrı şiddeti anlamlı olarak azalmıştır (gruplarda sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.007$). Tedavi öncesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi sonrasında ilaçlar arasında etki açısından fark bulunmamıştır.

Tablo 8. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında vajinal ağrı hissini şiddetinin karşılaştırılması

	Derecesi	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹ p
Tedavi öncesi Vajinal Ağrı Hissi	yok	13 (43,3)	17 (56,7)	14 (45,2)	0.674
	hafif	9 (30)	6 (20)	10 (32,3)	
	orta	7 (23,3)	7 (23,3)	5 (16,1)	
	şiddetli	1 (3,3)		2 (6,5)	
Tedavi Sonrası Vajinal Ağrı Hissi	yok	19 (63,3)	25 (83,3)	20 (64,5)	0.127
	hafif	11 (36,7)	5 (16,7)	9 (29)	
	orta	0	0	2 (6,5)	
	şiddetli	0	0	0	
²p		<0.001	0.001	0.007	
<i>Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>					

Hastaların dispareni şiddeti tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılmıştır (Tablo 9). Tüm gruplarda tedavi sonrası dispareni şiddeti anlamlı olarak azalmıştır (gruplarda sırasıyla; $p=0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Tedavi öncesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi sonrasında ilaçlar arasında etki açısından fark bulunmamıştır.

Tablo 9. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında dispareni şiddetinin karşılaştırılması

	Derecesi	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹ p
Tedavi Öncesi Dispareni	yok	12 (40)	7 (23,3)	5 (16,1)	0.543
	hafif	6 (20)	7 (23,3)	8 (25,8)	
	orta	7 (23,3)	8 (26,7)	11 (35,5)	
	şiddetli	5 (16,7)	8 (26,6)	7 (22,6)	
Tedavi Sonrası Dispareni	yok	16 (53,3)	19 (63,3)	16 (51,6)	0.584
	hafif	13 (43,3)	10 (33,3)	12 (38,7)	
	orta	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,2)	
	şiddetli			2 (6,5)	
² p		0.001	<0.001	<0.001	
<i>Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>					

Hastaların vajinal yanma şikayetinin şiddeti tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılmıştır (Tablo 10). Tüm gruplarda tedavi sonrası vajinal yanma şiddeti anlamlı olarak azalmıştır (gruplarda sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$). Tedavi öncesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi sonrasında ilaçlar arasında etki açısından fark bulunmamıştır.

Tablo 10. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında vajinal yanma hissini şiddetinin karşılaştırılması

	Derecesi	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹ p
Tedavi Öncesi Yanma	yok	13 (43,3)	14 (46,7)	12 (38,7)	0.900
	hafif	7 (23,3)	10 (33,3)	11 (35,5)	
	orta	8 (26,7)	5 (16,7)	6 (19,4)	
	şiddetli	2 (6,7)	1 (3,3)	2 (6,5)	
Tedavi Sonrası Yanma	yok	21 (70)	25 (83,3)	22 (71)	0.495
	hafif	9 (30)	4 (13,3)	8 (25,8)	
	orta	0	1 (3,3)	1 (3,2)	
	şiddetli	0	0	0	
²p		<0.001	<0.001	0.001	
<i>Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>					

Hastaların vajinal kuruluk, vajinal ağrı, disparoni, yanma gibi semptomları komposit skorları hesaplanarak tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılmıştır (Tablo 11). Tüm gruplarda tedavi sonrasında komposit skorları anlamlı olarak azalmış saptanmıştır (p < 0.001). Tedavi öncesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi sonrasında ilaçlar arasında etki açısından fark bulunmamıştır.

Tablo11. Her 3 grupta tedavi öncesinde ve sonrasında komposit skor değerleri

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹ p
Tedavi Öncesi Komposit skor	4,77±2,92	4,47±3,00	5,03±2,82	0.754
Tedavi Sonrası Komposit skor	1,9±1,63	1,17±1,37	1,93±2,00	0.143
² p	<0.001	<0.001	<0.001	
Komposit skor önce-sonra fark	2,87±1,81	3,3±2,35	3,1±2,01	0.720
<i>Veriler aritmetik ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>				

Hastaların disparoni şikayeti Visuel Analog Scala (VAS) ile tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiş (hiç ağrı olmaması; 0 puan, en dayanılmaz ağrı; 10 puan) ve karşılaştırılmıştır (Tablo 12). Tedavi öncesinde gruplardaki VAS değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Her üç grupta tedavi sonrasında VAS değerleri anlamlı olarak azalmış saptanmıştır (p < 0.001). Fakat tedavi sonrasında ilaçlar arasında etki açısından fark bulunmamıştır.

Tablo 12. Her 3 grupta Disparoni yönünden Visuel Analog Scalanın (VAS) tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹p
Tedavi Öncesi VAS	3 [3-4]	4 [2-5]	4 [3-4]	0.717
Tedavi Sonrası VAS	2 [1-3]	2 [2-3]	2 [2-3]	0.197
²p	<0.001	<0.001	<0.001	
VAS önce-sonra fark	1 [0-2]	1 [0,75-2]	1 [1-2]	0.568
<i>Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>				

VMI (Vajinal Matürasyon İndeksi) ile VAS arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 13). (Korelasyon katsayıları sırasıyla: Östradiol grubunda tedavi öncesinde 0.159, tedavi sonrasında 0.290; Promestrien grubunda tedavi öncesinde -0.314, tedavi sonrasında -0.026; Hyalüronik asit grubunda tedavi öncesinde -0.078, tedavi sonrasında 0.092)

Tablo 13. Her 3 grupta VMI ile Disparoni yönünden Visuel Analog Scalanın tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi

		VMI					
		Vagifem		Colpotrophin		Cicatridina	
		r	p	r	p	r	p
VAS	Önce	0.159	0.401	-0.314	0.091	-0.078	0.677
	Sonra	0.290	0.120	-0.026	0.893	0.092	0.622
r: Spearman korelasyon katsayısı							

Hastaların VMI ile komposit skor değerleri, tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılmıştır.(Tablo 14).

Tedavi öncesi ve sonrası tüm gruplarda VMI ile komposit skor arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 14). (Korelasyon katsayıları sırasıyla: Östradiol grubunda tedavi öncesinde 0.115, tedavi sonrasında 0.118; Promestrien grubunda tedavi öncesinde -0.298, tedavi sonrasında -0.240; Hyalüronik asit grubunda tedavi öncesinde -0.121, tedavi sonrasında 0.179)

Tablo 14. Her 3 grupta tedavi öncesi ve sonrası VMI ile komposit skor arasındaki ilişki

		VMI					
		Vagifem		Colpotrophin		Cicatridina	
		r	p	r	p	r	p
Komposit Skor	Önce	0.115	0.544	-0.298	0.110	-0.121	0.523
	Sonra	0.118	0.536	-0.240	0.201	0.179	0.343

r: Spearman korelasyon katsayısı

Hastaların Vajinal pH değerleri tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir (Tablo 15). Tedavi öncesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır Her üç grupta tedavi sonrasında Vajinal pH değerleri anlamlı olarak azalmış saptanmıştır ($p < 0.001$). Fakat Vajinal pH düşürücü etki için ilaçlar arasında etki farkı saptanmamıştır. pH daki düşme her grupta benzerdir.

Tablo 15. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında vajinal pH'ın karşılaştırılması

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹ p
Tedavi Öncesi Vajinal pH	6 [5,5-6]	5,75 [5,5-6]	6 [5,5-6]	0.215
Tedavi Sonrası Vajinal pH	5 [5-5,5]	5 [5-5,5]	5,5 [5-6]	0.423
² p	<0.001	<0.001	<0.001	
önce-sonra fark	0,68±0,5	0,52±0,55	0,61±0,53	0.484
<i>Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] ve aritmetik ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>				

Hastaların VMI ile PH değerleri tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılmıştır. (Tablo 16).

Tedavi sonrası tüm gruplarda VMI ile PH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 16). (Korelasyon katsayıları sırasıyla: Vagifem grubunda tedavi öncesinde -0.383, tedavi sonrasında 0.032; Colpotrophin grubunda tedavi öncesinde -0.409, tedavi sonrasında -0.304; Cicatridine grubunda tedavi öncesinde -0.310, tedavi sonrasında 0.146)

Tablo 16. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında vajinal pH ile VMI karşılaştırılması

		VMI					
		Vagifem		Colpotrophin		Cicatridina	
		r	p	r	p	r	p
PH	Önce	-0.383	0.037	-0.409	0.025	-0.310	0.089
	Sonra	0.032	0.869	-0.304	0.102	-0.267	0.146

r: Spearman korelasyon katsayısı

Her 3 grupta Tedavi öncesinde Pap Smearda atrofi bulunma sıklığında gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Her 3 grupta Tedavi öncesinde Pap Smearda atrofi bulunma sıklığının karşılaştırılması

Pap Smearda atrofi	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	p
yok	25 (83,3)	20 (66,7)	22 (71)	0.314
var	5 (16,7)	10 (33,3)	9 (29)	

Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında visüel değerlendirmede vajinal epitelyal atrofi görünümünün şiddeti değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 18). Tedavi öncesinde İlaç grupları arasında vajinal epitelyal atrofi görünümü yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Her üç grupta tedavi sonrasında vajinal epitelyal atrofi görünümünün şiddeti anlamlı olarak azalmış saptanmıştır (p <0.001). Fakat tedavi sonrasında ilaçlar arasında etki açısından fark bulunmamıştır.

Tablo 18. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında visüel değerlendirmede vajinal epitelyal atrofi görünümünün şiddetinin karşılaştırılması

Vajinal epitelyal atrofi görünümü		Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹ p
Tedavi Öncesi	yok	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,5)	0.789
	var	29 (96,7)	29 (96,7)	29 (93,5)	
Tedavi Sonrası	yok	21 (70)	27 (90)	24 (77,4)	0.156
	var	9 (30)	3 (10)	7 (22,6)	
² p		<0.001	<0.001	<0.001	
Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir. ¹ :Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ² :Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu					

Hastaların Endometrium kalınlığı tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir (Tablo 19).

Tedavi öncesi gruplar arasında endometrium kalınlığı yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi sonrasında Endometrium kalınlığındaki değişim yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Her üç grupta tedavi sonrasında endometrial kalınlık istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmedi.

Tablo 19. Her 3 grupta Tedavi öncesinde ve sonrasında endometrium kalınlığının karşılaştırılması

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹p
Tedavi Öncesi Endometrium kalınlığı	2,187±1,12	2,3±1,55	2,34±1,47	0.905
Tedavi Sonrası Endometrium kalınlığı	2,32±1,20	2,477±1,81	2,235±1,30	0.807
²p	0.112	0.203	0.384	
önce-sonra fark	0 [0-0,2]	0 [-0,03-0,1]	0 [-0,2-0,1]	0.489
<i>Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] ve aritmetik ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>				

Hastaların Serum FSH ve E2 seviyeleri tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir. (Tablo 20). Tedavi öncesinde gruplar arasında Serum FSH ve E2 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Her grupta tedavi sonrasında Serum FSH ve E2 seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Tablo 20. Tedavi öncesinde ve sonrasında Gruplardaki Serum FSH ve Serum E2 seviyeleri

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatrindina (n=31)	¹p
Tedavi Öncesi FSH	56,91 [44,75-89,25]	52,8 [41,28-66,45]	49,5 [36-70]	0.416
Tedavi Sonrası FSH	56,89 [43,5-82,5]	54 [39,63-66,81]	53,65 [35-71,22]	0.586
² p	0.024	0.157	0.845	
önce-sonra fark	2,92±9,33	2,32±7,94	-1±8,09	0.155
Tedavi Öncesi E2	10,5 [8-16]	12,5 [9,5-16,5]	11 [8-17]	0.391
Tedavi Sonrası E2	8 [8-14,25]	12 [8-15,25]	8 [8-15]	0.218
² p	0.585	0.074	0.228	
önce-sonra fark	0,67±10,22	3±14,88	1,13±6,9	0.691
<i>Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] ve aritmetik ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>				

Hastaların vaginal sürüntüde Süperfcial, İntermediate ve Parabazal hücre yüzdeleri tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir (Tablo 21).

Gruplar arasında tedavi öncesinde vaginal sürüntüde Süperfcial, İntermediate ve Parabazal hücre yüzdeleri arasında farklılık saptanmamıştır.

Tedavi sonrasında tüm gruplarda Süperfcial hücre yüzdesi artmıştır (1. , 2. ve 3. gruplarda sırasıyla $p = <0.001, 0.008, 0.009$).

İntermediate hücre yüzdesi 3. grupta azalmış, diğer gruplarda değişmemiştir (1. , 2. ve 3. gruplarda sırasıyla $p = 0.119, 0.400, 0.037$)

Parabazal hücre yüzdeleri ise 1. ve 2. grupta azalmış, 3. grupta değişmemiştir. (Cicatriddina Parabazal hücreleri etkilemiyor görünmektedir) (1. , 2. ve 3. gruplarda sırasıyla $p = <0.001, 0.015, 0.193$)

Tedavi sonrasında da Vaginal sürüntüde Süperfcial, İntermediate ve Parabazal hücre yüzdelerindeki değişiklikler açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Tablo 21. Tedavi öncesinde ve sonrasında gruptaki vaginal sürüntüde Süperfisyal, İntermediate ve Parabazal hücre ortalamaları

		Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatrindina (n=31)	P
Süperfisyal	Önce	20 [0-73,75]	30 [0-90]	30 [5-80]	0.747
	Sonra	90 [28,75-90]	80 [8,75-90]	80 [10-90]	0.418
	p	<0.001	0.008	0.009	
	önce-sonra fark	10 [3-70]	5 [0-35]	0 [0-30]	0.064
İntermediyer	Önce	20 [8,75-52,5]	10 [10-42,5]	15 [10-30]	0.973
	Sonra	10 [10-30]	10 [10-26,25]	10 [10-20]	0.308
	p	0.119	0.400	0.037	
	önce-sonra fark	-2,5 [-10-5]	0 [-22,5-10]	0 [-10-0]	0.673
Parabazal	Önce	10 [0-82,5]	0 [0-78,75]	10 [0-80]	0.409
	Sonra	0 [0-8,75]	0 [0-45]	0 [0-60]	0.337
	p	<0.001	0.015	0.193	
	önce-sonra fark	10 [0-20]	0 [0-11,25]	0 [0-10] ^a	0.011

Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir.

^a: Vagifem grubundan önemli düzeyde farklı bulundu. Diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında vaginal sürüntüde VMI leri değerlendirilmiştir (Tablo 22).

VMI (Vajinal Matürasyon İndeksi) = (0 x parabazal hücre % si) + (0.5 x intermediate hücre % si) + (1 x süperficial hücre % si) formülü ile hesaplandı (Meisels, 1967).

Her üç grupta tedavi öncesi vaginal sürüntüde VMI leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p= 0.636)

Tedavi sonrasında Vajinal Matürasyon İndeksi tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. Fakat bu etki Vagifem grubunda, cicatridine grubuna göre önemli düzeyde farklı bulunmuştur.

Vaginal sürüntüde Vajinal Matürasyon İndeksi artışları açısından gruplar arasındaki etki benzerdir. (p= 0.399).

Tablo 22. Gruplardaki Tedavi öncesinde ve sonrasında vaginal sürüntüde Vajinal Matürasyon İndeksi (VMI)

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹p
Tedavi Öncesi VMI	52,5 [8,75-82,13]	60 [12,5-95]	55 [12,5-90]	0.636
Tedavi Sonrası VMI	95 [60-95]	88,75 [31,88-95]	90 [25-95]	0.399
²p	<0.001	0.003	0.022	
önce-sonra fark	7 [4,38-41,25]	6,25 [0-30]	0 [0-25] ^a	0.031

Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu

^a: Vagifem grubundan önemli düzeyde farklı bulundu. Diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında menopoz semptomlarının şiddeti MRS ile değerlendirilmiştir (Tablo 23).

Her üç grupta tedavi öncesi MRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı olan farklılık saptanmamıştır. (p= 0.130)

Tedavi sonrasında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede MRS skorları azalmıştır (p= <0.001). Fakat MRS skorlarındaki azalma açısından gruplar arasında etki farkı bulunmamıştır. (p=0.123)

Tablo 23. Gruplardaki Tedavi öncesinde ve sonrasında MRS skorları

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	¹p
Tedavi Öncesi MRS	16,43±6,03	14,93±6,04	18,49±8,10	0.130
Tedavi Sonrası MRS	14,27±4,91	12,13±5,09	15,10±6,97	0.123
²p	<0.001	<0.001	<0.001	
önce-sonra fark	2,17±2,69	2,8±2,47	3,39±3,03	0.227
<i>Veriler aritmetik ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. ¹:Üç grup arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:Tedavi Öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu</i>				

Hastaların tedavi sırasında şikayetlerinin azaldığını ve tedavinin etkisini ilk hissettikleri hafta sorgulanmıştır (Tablo 24). Tedavinin etkisinin hissedildiği hafta açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p=0.229$).

Tablo 24. Her 3 grupta şikayetlerinin azaldığını ve tedavinin etkisini ilk hissettikleri hafta

	Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	p
Tedavi etkisinin hissedildiği hafta	4 [2,75-4]	3 [1,75-4]	3 [2-3]	0.229
<i>Veriler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir.</i>				

Hastalarda tedavi sırasında oluşan yan etkiler sorgulanmıştır. Bazı hastalar kaşıntı, akıntı ve yanma tariflemişlerdir. Tedavi sırasında anormal uterin kanaması olan hasta hiç olmamıştır (Tablo 25). Gruplar arasında tedavi sırasında bildirilen yan etkiler ve görülme sıklıkları açısından fark bulunmamıştır.

Tüm hastalar belirttikleri yan etkilerin ilacı bırakmasına sebep olacak kadar şiddetli olmadığını ve başka bir yan etki hissetmediklerini belirtmişlerdir. Bu yan etkiler nedeniyle ilacını bırakan hasta olmamıştır.

Tablo 25. Her 3 grupta Tedavi sırasında bildirilen yan etkiler ve görülme sıklıkları

		Vagifem (n=30)	Colpotrophin (n=30)	Cicatridina (n=31)	p
Yan etki	yok	25 (83,3)	23 (76,7)	28 (90,3)	0.356
	var	5 (16,7)	7 (23,3)	3 (9,7)	
Kaşıntı	yok	26 (86,7)	28 (93,3)	30 (96,8)	0.323
	var	4 (13,3)	2 (6,7)	1 (3,2)	
Akıntı	yok	28 (93,3)	27 (90)	29 (93,5)	0.845
	var	2 (6,7)	3 (10)	2 (6,5)	
Yanma	yok	30 (100)	28 (93,3)	31 (100)	0.125
	var		2 (6,7)		
<i>Veriler n (%) biçiminde gösterilmiştir.</i>					

5.TARTIŞMA

Postmenopozal dönemde vajen epitelindeki östrojen eksikliğine bağlı olarak; vajinal kuruluk, yanma, kaşıntı, dispareni gibi Vajinal atrofi semptomları hastaların % 38'inden fazlasında görülmektedir (Ballagh, 2005) . Ve bu vajinal atrofi semptomları kadınların hayat kalitesini kötü etkiler.

Vajinal atrofi tedavisinde düşük doz östrojenin topikal vajinal uygulanması vajinal kuruluk-dispareni gibi atrofi semptomlarının tedavisinde etkili ve güvenlidir.

Östrojen bağımlı kanserler gibi hormon tedavisinin kontrendike olduğu, ya da hasta tarafından kullanılmak istenmediği durumlarda östrojene alternatif ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Vajinal atrofide vajinal östrojen uygulaması, genel olarak kabul görmüş bir tedavi protokolü olmasına rağmen östrojen bağımlı kanser gibi hastalığı olan kadınlarda kontrendikedir.

Çalışmamız her üç ilacın randomize kontrollü olarak etkinliklerinin değerlendirildiği ve karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

Hastalarımız,

Grup 1; Estradiol vag. tb (Vagifem) kullanan 30 hasta

Grup 2; Promestrien vag. kap. (Colpotrophine) kullanan 30 hasta

Grup 3; Hyaluronik asit vag. Ovül (Cicatridina) kullanan 31 hasta, şeklinde gruplandırıldı.

Türkiye Menopoz Derneği tarafından 2002 yılında ülkemiz genelindeki merkezler tarafından elde edilen verilere göre, (Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türkiye Jinekoloji Obstetrik Derneği:'Hormon Replasman Tedavisi 'Konsensus Sonuçları 2002) menopoz yaşının 46,7 olduğu tespit edilmişken, bizim çalışmamızdaki hastalarımızın menopoz yaşı ortalaması **46,40±4,65** idi.

Hastaların menopoza girdiği yaş: 1. Grupta 46,23±5,34, 2. Grupta 46,3±3,58, 3. Grupta 46,65±4,97 idi. Hastaların menopoz yaşı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

-Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında, vazomotor semptomların şiddetinin skorlaması yönünden Promestrien ve Hyaluronik asit arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Fakat Estradiol grubunda tedavi sonrasında vazomotor semptomların şiddeti anlamlı olarak azalmış saptanmıştır (p= **0.021**). Diğer gruplarda bu durum görülmemiştir. Hastalarda serum FSH ve E2 değerleri tedavi sonrasında anlamlı olarak değişmediği halde vazomotor semptomların şiddetinin azalmasına bir anlam verilememiştir. Acaba bu etki, plasebo etkisi midir diye düşündürmektedir. Literatürde Vagifem kullanımı sırasında vazomotor semptomların değerlendirildiği çalışma tespit edemedik.

-Hastaların seksüel aktivite sıklığı, tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası seksüel aktivite sıklığı (sayı / ay) yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat 2. grupta tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark bulunmuştur. (p=0.020). Diğer gruplarda tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunmamıştır. Başka bir çalışmada hastalar bu soruya cevap vermemiştir (Karaosmanoglu, 2009).

Tedavi sonrası tüm gruplarda vajinal atrofi semptomları iyileşmesine rağmen, seksüel aktivite sıklığının tedavi sonrasında değişmemiş olması, seksüel aktivite sıklığının sadece atrofiye bağlı olmadığını düşündürdü.

-Hastalara Vajinal kuruluk, vajinal ağrı, dispareni, yanma gibi vajinal atrofiye bağlı semptomlar soruldu ve hafif-orta-şiddetli gibi derecelendirmeleri istenerek komposit skorları hesaplandı.

Tedavi öncesinde Vajinal kuruluk, vajinal ağrı, dispareni, yanma gibi vajinal atrofiye bağlı tüm semptomlar için gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

-Tüm gruplarda tedavi sonrası vajinal kuruluk semptomu şiddeti anlamlı olarak azalmıştır (p < 0.001). Tedavi bitiminde ilaçların vajinal kuruluğu iyileştirici etkinlikleri açısından, gruplar arasında yapılan karşılaştırmada farklılık bulunmamıştır.

-Tüm gruplarda tedavi sonrası vajinal ağrı şiddeti anlamlı olarak azalmıştır (gruplarda sırasıyla; p < 0.001, p < 0.001, p < 0.007). Tedavi sonrasında ilaçlar arasında vajinal ağrıyı iyileştirici etki açısından fark bulunmamıştır.

-Tüm gruplarda tedavi sonrası disparoni şiddeti anlamlı olarak azalmıştır (gruplarda sırasıyla; $p = 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Tedavi sonrasında ilaçlar arasında disparoniyi azaltıcı etki açısından fark bulunmamıştır.

-Tüm gruplarda tedavi sonrası vajinal yanma şiddeti anlamlı olarak azalmıştır (gruplarda sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$). Tedavi sonrasında ilaçlar arasında etki açısından fark bulunmamıştır.

Ekin ve arkadaşlarının yaptığı randomize, kontrollü bir çalışmada, Vagifem ($n = 21$) kullanan hastalar ile Cicatridina ($n = 21$) kullanan hastalarda tedavi sonrasında atrofik vajinit semptomlarındaki iyileşme, her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı iken, vagifem grubunda daha yüksek saptanmıştır (Ekin, Yaşar, Savan, Temur, Uhri, Gencer, Kıvanç, 2011). Bizim çalışmamızda tedavi sonrasında vajinal atrofiye bağlı tüm semptomlardaki iyileşme için gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

-Çalışmamızda Hastaların vajinal kuruluk, vajinal ağrı, disparoni, yanma gibi semptomları komposit skorları hesaplanarak tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılmıştır (Tablo 11). Tüm gruplarda tedavi sonrasında komposit skorları anlamlı olarak azalmış saptanmıştır ($p < 0.001$). Tedavi öncesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi sonrasında ilaçlar arasında etki açısından fark bulunmamıştır. Ekin ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında, tedavi sonrasında komposit skorları her iki grupta istatistiksel anlamlı olarak iyileşmiş, fakat bu iyileşme Vagifem grubunda Cicatridina grubundan daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tedavi sonrasında komposit skorlarındaki iyileşme için gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

- Hastaların disparoni şikayeti Visuel Analog Scala (VAS) ile tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesinde gruplardaki VAS değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Her üç grupta tedavi sonrasında VAS değerleri anlamlı olarak azalmış saptanmıştır ($p < 0.001$). Fakat tedavi sonrasında ilaçlar arasında etki açısından fark bulunmamıştır.

Yapılan birçok çalışmada vajinal atrofi olan postmenopozal hastalara vajinal 17 β östradiol tablet veya cicatridina verilmiş ve 3 ay sonra hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası süperfisyel, intermediate ve parabazal hücre yüzdeleri ve vajinal kuruluk, yanma, kaşıntı ve disparoni gibi vajinal semptomlar karşılaştırılmıştır.

Fakat yapılan çalışmalarda sadece tek ilaç grubu olduğu ve hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında değerlendirildiği görülmüş olup, farklı ilaç gruplarının aynı anda değerlendirildiği çalışmaların pek olmadığı saptanmıştır.

Karaosmanoğlu tarafından yapılan; Postmenopozal atrofik vajinitte cicatridina'nın etkinliği adlı çalışmada iki yıl ve daha uzun süredir menopozda olup vajinal atrofi bulguları olan 30 hasta çalışma grubu olarak alınmış ve 3 ay süreyle Cicatridina verilmiş. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası vajinal epitelden biyopsi almak suretiyle tedavinin histopatolojik etkinliğini değerlendirilmiş. Olgularında genital atrofiye bağlı oluşan vajinal yanma, kaşıntı, kızarıklık, fissür, disparoni, gerilim hissi gibi şikayetleri sorgulanmış. Haftalık cinsel aktivite sayısında değişim olup olmadığını da değerlendirmek istenmiş fakat hastaların bu soruya cevap vermek istememesi üzerine bu parametreyi çalışmalarından çıkarmışlar. (Karaosmanoğlu, 2009)

Karaosmanoğlu'nun çalışmasında varılan sonuca göre, tedavi sonrası yanma hissi, kaşıntı, kızarıklık ve fissür varlığında anlamlı derecede düşüş gözlenmiştir ($p=0,0001$). Tedavi sonrası disparoni, vajinal kuruluk semptomunda, gerilim hissi varlığında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş gözlenmiştir ($p=0,0001$). (Karaosmanoğlu, 2009)

Yumru ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada vajinal atrofisi olan 35 postmenopozal hastaya 3 ay süre ile vajinal 17 β östradiol tablet verilmiş ve 3 ay sonra hastaların vajen yan duvar üst 1/3 kısımdan alınan smear örneklerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası süperfisyel, intermediate ve parabazal hücre yüzdeleri karşılaştırılmıştır. Süperfisyel ve intermediate hücre yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken; parabazal hücrelerde anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca vajinal kuruluk, yanma, kaşıntı ve disparoni gibi subjektif vajinal semptomlarda da istatistiksel olarak anlamlı oranda iyileşme saptandığı bildirilmiştir (Yumru, Bozkurt, İnci Coşkun, Baykan, 2009)

2006 yılında Cochrane Database çalışması postmenopozal vajinal atrofi tedavisinde semptomların giderilmesinde östrojen içeren vajinal krem, tablet ve östrojen salan halkanın eşit oranda etkili olduğunu bildirmiştir. Ancak tablet formu ile karşılaştırıldığında vajinal krem uygulamasının uterin kanama, meme ağrısı ve perineal ağrı olmak üzere ciddi yan etkilere yol açabileceği bildirilmiştir (Sucling, Lethaby, Kennedy, 2006).

Ancak bu çalışmada değerlendirme, semptomlara dayandırılarak yapılmaktadır, sitopatoloji ayağı yoktur ve farklı ilaç grupları tedavi etkinliği açısından karşılaştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi ve sonrası sitopatolojik inceleme yapılmıştır

Cicatridina'nın postmenopozal atrofik vajinitli hastalarda kullanımı ile ilgili dünyada yapılan çok az sayıda çalışma vardır. Markowska ve arkadaşları 2008 yılında postmenopozal atrofi bulguları olan hastalara Cicatridina vajinal ovülü üç ay süre ile kullandırmışlar ve altı hafta sonra %43, üç ay sonra da %57 iyileşme bildirmişlerdir. Aynı çalışmada serviks ve endometrium kanseri sonrası brakiterapi alan ve çeşitli operatif prosedürler uygulanan hastalarda da Cicatridina'nın servikste hızlı iyileşme sağladığı ve hastaların yaşam kalitesinin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda Markowska ve arkadaşları postmenopozal atrofik vajinit tedavisinde Cicatridina'nın en az lokal östrojenler kadar iyileştirici etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir (Markowska, Markowska, Madry, 2008). Ancak bu çalışmada değerlendirme sadece jinekolojik muayene ile subjektif olarak yapılmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamıza göre değeri düşüktür.

- Çalışmamızda, Hastaların vaginal sürüntüde Süperficial, İntermediate ve Parabazal hücre yüzdeleri tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir (Tablo 22).

Gruplar arasında tedavi öncesinde vaginal sürüntüde Süperficial, İntermediate ve Parabazal hücre yüzdeleri arasında farklılık saptanmamıştır.

Tedavi öncesinde Süperficial hücre yüzdeleri gruplarda sırasıyla; 20 [0-73,75]; 30[0-90] ve 30 [5-80] iken, tedavi sonrasında Süperficial hücre yüzdeleri gruplarda sırasıyla; 90 [28,75-90]; 80 [8,75-90] ve 80 [10-90] saptanmıştır. Tedavi sonrasında tüm gruplarda Süperficial hücre yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır (1. , 2. ve 3. gruplarda sırasıyla $p < 0.001$, 0.008 , 0.009).

Tedavi öncesinde İntermediate hücre yüzdeleri gruplarda sırasıyla; 20 [8,75-52,5]; 10 [10-42,5] ve 15 [10-30] iken, tedavi sonrasında İntermediate hücre yüzdeleri gruplarda sırasıyla; 10 [10-30]; 10 [10-26,25] ve 10 [10-20] saptanmıştır. Tedavi sonrasında İntermediate hücre yüzdesi 3. grupta azalmış, diğer gruplarda değişmemiştir. (1. , 2. ve 3. gruplarda sırasıyla $p = 0.119$, 0.400 , 0.037)

Tedavi öncesinde Parabazal hücre yüzdeleri gruplarda sırasıyla; 10 [0-82,5]; 0 [0-78,75] ve 10 [0-80] iken tedavi sonrasında Parabazal hücre yüzdeleri gruplarda sırasıyla; 0 [0-8,75]; 0 [0-45] ve 0 [0-60] saptanmıştır. Tedavi sonrasında Parabazal hücre yüzdeleri ise 1. ve 2. grupta azalmış, 3. grupta değişmemiştir. (Cicatridina Parabazal hücreleri etkilemiyor görünmektedir) (1. , 2. ve 3. gruplarda sırasıyla $p < 0.001$, 0.015, 0.193)

Tedavi sonrasında da vaginal sürüntüde Süperficial, İntermediate ve Parabazal hücre yüzdelerindeki değişiklikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İlaçlar arasındaki etki benzerdir.

Karaosmanoğlu tarafından yapılan çalışmada hastalara 3 ay süreyle Cicatridina verilmiş. Tedavi sonrasında da Vaginal sürüntüde Süperficial, İntermediate ve Parabazal hücre yüzdelerindeki değişiklikler incelenmiş. Tedavi sonrasında vajen sağ yan duvar biyopsisinde Süperficial ve İntermediate hücre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p=0,0001$), sonrası Parabazal hücre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir ($p=0,0001$). (Karaosmanoglu, 2009).

Dr Karaosmanoğlu tarafından yapılan çalışmada tedavi öncesinde süperficial hücre yüzdesi $12,3 \pm 6,35$, intermedier hücre yüzdesi $49,27 \pm 9,92$ ve parabazal hücre yüzdesi $38,43 \pm 13,79$ iken tedavi sonrasında hücre yüzdeleri sırasıyla $22,77 \pm 6,97$; $63,27 \pm 6,99$; $15,3 \pm 6,32$ olmuştur. Süperficial ve intermedier hücre yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda artma olurken parabazal hücre yüzdesinde azalma olmuştur (Karaosmanoglu, 2009). Bizim çalışmamızda tedavi sonrasında tüm gruplarda Süperficial hücre yüzdesi artmış, İntermediate hücre yüzdesi 3. grupta azalmış, diğer gruplarda değişmemiş, Parabazal hücre yüzdeleri ise 1. ve 2. grupta azalmış, 3. grupta değişmemiştir.

-Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında vaginal sürüntüde VMI leri değerlendirilmiştir (Tablo 23). Her üç grupta tedavi öncesi vaginal sürüntüde VMI' leri (Vajinal Matürasyon İndeksi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p= 0.636$)

Tedavi öncesinde vaginal sürüntüde VMI (Vajinal Matürasyon İndeksi)' leri gruplarda sırasıyla; $52,5 [8,75-82,13]$; $60 [12,5-95]$ ve $55 [12,5-90]$ saptanmıştır. Tedavi sonrasında vaginal sürüntüde VMI' leri gruplarda sırasıyla; $95 [60-95]$; $88,75 [31,88-95]$ ve $90 [25-95]$ saptanmıştır.

Tedavi sonrasında VMI leri tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. Fakat bu etki Vagifem grubunda, cicatridina grubuna göre önemli düzeyde farklı bulunmuştur. Vagifem, cicatridina' dan daha fazla VMI'ini artırıyor görünmektedir.

Vaginal sürüntüde VMI artışları açısından ilaçlar arasındaki etki benzerdir. (p= 0.399).

Ekin ve ark. çalışmasında, tedavi sonrasında VMI hem Vagifem hem de Cicatridina grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. Fakat bu artış Vagifem grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da aynı şekilde Vagifem grubunda, Cicatridina grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı.(Ekin, Yaşar, Savan, Temur, Uhri, Gencer, Kıvanç, 2011)

-Çalışmamızda Tedavi sonrasında Vajinal Matürasyon İndeksi'nin artması ile atrofi semptomlarının şiddetini gösteren komposit skor değerlerindeki düşme arasında bir ilişki var mıdır diye düşünüldüğünde, yapılan analizlerde tedavi öncesi ve sonrası tüm gruplarda VMI ile komposit skor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Acaba vajinal atrofi semptomlarının şiddeti sadece vajindeki hücrelerin menopozal değişimleri ile ilgili değil midir diye düşündürmektedir.

-Hastaların Vajinal pH değerleri tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir. Tedavi öncesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır Her üç grupta tedavi sonrasında Vajinal pH değerleri anlamlı olarak azalmış saptanmıştır (p < 0.001). Fakat Vajinal pH düşürücü etki için ilaçlar arasında etki farkı saptanmamıştır. pH değerlerindeki düşme her grupta benzerdir.

Ekin ve ark. çalışmasında her iki grupta da tedavi sonrasında Vajinal pH değerleri anlamlı olarak azalmış saptanmıştır, fakat tedavi sonrasında Vagifem grubunda pH değerlerindeki düşme daha fazla saptanmıştır. . Bizim çalışmamızda Vajinal pH düşürücü etki için ilaçlar arasında fark saptanmamıştır.

-Tedavi sonrasında VMI'nin artması ile PH değerlerindeki düşme arasında bir ilişki var mıdır diye düşünüldüğünde, yapılan analizlerde tedavi öncesi ve sonrası tüm gruplarda VMI ile PH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

-Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında visüel değerlendirmede vajinal epitelyal atrofi görünümünün şiddeti değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır.

Tedavi öncesinde İlaç grupları arasında vajinal epitelyal atrofi görünümü yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Her üç grupta tedavi sonrasında vajinal epitelyal atrofi görünümünün şiddeti anlamlı olarak azalmış saptanmıştır ($p < 0.001$). Fakat tedavi sonrasında ilaçlar arasında etki açısından fark bulunmamıştır

-Acaba ilaçlar endometrial kalınlığı değiştiriyor mu hatta artırıyor mu? Hastaların Endometrium kalınlığı tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir (Tablo 19).

Tedavi öncesi endometrial kalınlığı gruplarda sırasıyla (2,187±1,12), (2,3±1,55) ve (2,34±1,47) iken tedavi sonrasında (2,32±1,20), (2,477±1,81) ve (2,235±1,30) ölçülmüştür. Tedavi öncesi gruplar arasında endometrium kalınlığı yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi sonrasında Endometrium kalınlığını etkileme yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Her üç grupta tedavi sonrasında endometrial kalınlığın istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediği saptandı.

Postmenopozal atrofik vajinit tedavisinde, düşük doz 17beta - östradiol vajinal tabletin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, 325 hastaya 0.025 mg 17beta – östradiol 24 hafta boyunca uygulanmış. 2 hafta sonra semptomlarda iyileşme saptanmış. Hiçbir hastada anormal endometrial kalınlık artışı izlenmemiş ve anormal uterin kanama görülmemiştir (Mainini G, Scaffa C, Rotondi M, Messalli EM, Quirino L, Ragucci A. 2005)

Postmenopozal atrofik vajiniti olan 53 hastada 8 hafta Promestrien kapsül uygulanan bir çalışmada, Serum FSH ve E2 seviyeleri ve endometrium kalınlığında tedavi öncesi ve sonrası önemli farklılık gözlenmemiş (Sun, Lin, Jing, Wang, Ye, Zhang. 2009).

- İlaçların hastaların Serum FSH ve E2 seviyelerini etkileyip etkilemediğini değerlendirmek amacıyla, hastaların Serum FSH ve E2 seviyeleri tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir. (Tablo 20 ve 21).Tedavi öncesinde gruplar arasında Serum FSH ve E2 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tedavi öncesinde gruplar arasında Serum FSH seviyeleri sırasıyla; (56,91 [44,75-89,25]), (52,8 [41,28-66,45]) ve (49,5 [36-70]) iken tedavi sonrasında (56,89 [43,5-82,5]), (54 [39,63-66,81]) ve (53,65 [35-71,22]) saptanmıştır.

Tedavi öncesinde gruplar arasında Serum E2 seviyeleri sırasıyla; (10,5 [8-16]), (12,5[9,5-16,5]) ve (11 [8-17]) iken tedavi sonrasında (8 [8-14,25]), (12 [8-15,25]) ve (8 [8-15]) saptanmıştır

Her grupta tedavi sonrasında Serum FSH ve E2 seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Weisberg ve arkadaşlarının prospektif ve randomize çalışmasında; Kontinyu düşük doz östradiol salan vajinal ring (estradiol-releasing vaginal ring (ESTring)) (n:126) ile vajinal estradiol tablet (Vagifem) (n:59), endometrium üzerine ve postmenopozal vajinal atrofi semptomların rahatlatılmasındaki etkileri karşılaştırılmıştır. Tedavinin 48. haftasından sonra endometrial kalınlık yönünden iki grup arasında farklılık yoktu. Serum E2 ve Östron seviyeleri her iki grupta da artmıştı, fakat bu artış normal postmenopozal sınırlar içinde idi. Vagifem grubunda 4 hastada kanama/ lekelenme görülmüştü, fakat bu yan etki oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. EST ring ile Vagifemin 12 ay süreyle kullanımının, östrojen eksikliğine bağlı ürogenital semptomları düzeltmedeki etkisi ve endometrial güvenilirliği gösterilmiş oldu, şeklinde rapor edildi (Weisberg, Ayton, Darling, et al, 2005).

Postmenopozal kadınlarda serum östrojen düzeyleri üzerine vajinal östrojen preparatlarının (Vagifem ve Premarin krem (konjuge östrojen)) etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, ilaçların uygulanmasından 24 saat sonra serum östradiolünde 5.4 kat ortalama artış oldu. Ve serum östron seviyesi Vagifem ile % 150, Premarin krem ile % 500 artmıştır (Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Côté I, Bérubé R, Bélanger P, Martel C, Labrie C. 2009)

-Onaran ve arkadaşları 2009 yılında yayınladıkları çalışmada vajinal atrofi bulguları olan 30 postmenopozal hastaya iki ay süre ile Cicatridina vajinal ovül kullandırmış; tedavi öncesi ve sonrası serviko-vajinal smear örnekleri alınarak vajinal atrofi bulguları karşılaştırılmıştır. Cicatridina'nın serviko-vajinal epitel inflamasyonunu azalttığı, hücre matürasyonunu atrofiye karşı düzelttiği, atrofik vajinite bağlı şikayetleri azaltmak suretiyle hastaların yaşam kalitesini özellikle cinsel hayat kalitesini arttırdığı bildirilmiştir.

Cicatridina hastaların östradiol seviyelerinde artışa yol açmadığından, dolayısıyla kullanımı esnasında hormonal yan etkiler görülmediğinden güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Onaran, Turhan, Aykırım, Haktas 2009).

2013 te yayınlana bir review de Sistemik östrojenik etki göstermediği için vajinal atrofide lokal etkili östrojen olarak kullanılır. Özellikle semptomatik kanser hastalarında miimal absorpsiyon nedeniyle 1. Tercih olarak kullanılabilir. Mevcut literatürlerde çok az veri bulunmaktadır

Çoğunlukla küçük gruplar, kısa süreli çalışmalardır ve birkaç randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Uzun term pıyasa deneyimi (yaklaşık 40 yıldır) sonucu 34 ülkede, milyonlarca adet reçete edilmiş, yan etkileri ve farmakovijilans verileri çok nadir bildirilmiş olmasına rağmen atrofiyi iyileştirici etkisi iyidir. (Del Pup L, Di Francia R, Cavaliere C, et al. 2013)

Borrelli ve ark. Yaptığı çalışmada 16 tane rat'a vajinal yolla, 10 gün süreyle 5 mg promestrien uygulanmış ve histolojik analizlerinde vajinal epitelde dikkat çekici bir proliferasyon ortaya çıkarırken, uterin mukoza üzerinde östrojenik etki gözlenmemiş, Promestrien'in sadece lokal etkili olduğu ve genital sistemin diğer bölümlerinde istenmeyen yan etkileri provoke etmeyeceği sonucuna varılmıştır (Borrelli, Casolaro, Esposito, Berlingieri, 1990).

2012'de yayınlanan ooferektomize fareler üzerinde, farklı vajinal östrojen formülasyonlarının uterus etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 14 günlük bir tedavi sonrasında, Ovestinon (östriol, krem)ve Colpotropinin endometriyumda östrojenik aktiviteyi düşündüren histolojik değişikliklerde önemli bir artışa neden olduğu görülmüştür. Fakat 0.005 % estriol vajinal jel ile tedavi edilen hayvanlarda, plasebo ile karşılaştırıldığında uterus makroskopik veya mikroskopik değişiklikler izlenmemiştir. Üç formülasyon vajinal atrofi tedavisinde eşit derecede etkili olduğu görülmüştür. (López-Belmonte J, Nieto C, Estevez J, Delgado JL, del Prado JM.2012)

-Hastaların tedavi sırasında şikayetlerinin azaldığını ve tedavinin etkisini ilk hissettikleri hafta sorgulanmıştır (Tablo 25). Tedavinin etkisini ilk hissettikleri hafta gruplarda sırasıyla 4 [2,75-4]; 3 [1,75-4] ve 3 [2-3] haftadır. Tedavinin etkisinin hissedildiği hafta açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (p=0.229). Başka literatürlerde tedavinin etkisinin ilk hissedildiği zamana ait bir bilgiye ulaşılamadı.

- Hastalarda tedavi sırasında oluşan yan etkiler sorgulanmıştır. Bazı hastalar kaşıntı, akıntı ve yanma tariflemişlerdir. Tedavi sırasında anormal kanaması olan hasta hiç olmamıştır (Tablo 26). Vagifem grubunda 4 hasta kaşıntı, 2 hasta akıntı tariflemiştir. Colpotrophin grubunda 2 hasta kaşıntı, 3 hasta akıntı, 2 hasta yanma tariflemiştir. Cicatridina grubunda 1 hasta kaşıntı, 2 hasta akıntı tariflemiştir Tüm hastalar belirttikleri yan etkilerin ilacı bırakmasına sebep olacak kadar şiddetli olmadığını ve başka bir yan etki hissetmediklerini belirtmişlerdir. Bu yan etkiler nedeniyle ilacını bırakan hasta olmamıştır.

Gruplar arasında tedavi sırasında bildirilen yan etkiler ve görülme sıklıkları açısından fark bulunmamıştır.

Eriksen ve arkadaşlarının 1992 yılında, postmenopozal atrofiye bağlı semptomları olan 164 hasta ile 25µg 17β estradiol vajinal tablet kullanarak yaptıkları çalışmada 10 hasta, liken skleroz agrevasyonu, disüri, anksiyete atakları, vajinal kanama, depresyona eğilim, eklem ağrılarının agrevasyonu, dış genital bölge ağrısı nedeniyle çalışmayı terk etmiş, tedaviye uyumun çok iyi olmadığı bildirilmiştir (Eriksen, Rasmussen, 1992). Bizim çalışmamızda ciddi yan etkiler olmamış ve yan etkiler nedeniyle ilacını bırakan hasta olmamıştır.

Postmenopozal atrofik vajinit tedavisinde Promestrien kapsülün etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada: Postmenopozal atrofik vajiniti olan 53 hastada 8 hafta Promestrien kapsül uygulanmış Atrofik vajinit değerlendirme skoru ve Vajinal sağlık değerlendirme skorunda iyileşme lehine anlamlı farklılık göstermiş. Serum FSH ve E2 seviyeleri ve endometrium kalınlığında tedavi öncesi ve sonrası önemli farklılık gözlenmemiş. Yan etki olarak 6 vakada vajinal kanama, 3 vakada memede nodül, 1 vakada servikal polip izlenmiş, fakat bu yan etkilerin promestrien kullanımı ile ilişkili olup olmadığı belirsizdi, şeklinde değerlendirilmiş. Sonuç olarak da Promestrien kapsülün postmenopozal atrofik vajinit tedavisinde etkili ve güvenli olduğu bildirildi (Sun, Lin, Jing, Wang, Ye, Zhang. 2009)

Manonai ve arkadaşları 2001 yılında bir yıldır menopozda olan ve ürogenital semptomları olan 53 hasta ile bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada hastalara 25µg 17β estradiol vajinal tablet ve 0,625mcg östrojen vajinal krem kullanılmıştır. Vajinal tablet kullanan hastalardan 2'si ilacın içeriğinin hormon olması, 1'i de vajinal kanama olması nedeniyle, ayrıca vajinal krem kullanan hastalardan da 2'si pelvik rahatsızlık nedeniyle çalışmayı bırakmışlardır (Manonai, Theppisai, Chitachoen, 2001). Müellifler tedaviye uyumun çok iyi olmadığını bildirmişlerdir.

Sinunic ve arkadaşlarının 2003 yılında 1 yıldır ürogenital şikayetleri olan ve 6 aydır herhangi bir östrojen tedavisi almamış postmenopozal 1567 kadın ile 25µg 17β estradiol vajinal tablet kullanarak yaptıkları bir çalışmada, 11 hasta olumlu etki olmaması, 10 hasta yan etkiler nedeniyle, 19 hasta da kanser korkusu nedeniyle çalışmayı terk etmişlerdir (Sinunic, Banovid, Ciglar, Jeren, Pavicic Baldani, Sprem, 2003). Bizim çalışmamızda; olumlu etki olmaması, kanser korkusu veya yan etkiler nedeniyle tedaviyi terk eden hasta olmamıştır.

Çift kör, randomize, plasebo - kontrollü bir çalışmada 36 postmenopozal hastada vulvovajinal semptomların tedavisinde hyaluronik asit plasebo ile karşılaştırılmış ve atrofi semptomlarını iyileştirmede etkili olduğu görülmüş. Tedavi sırasında hiç yan etki görülmemiş (Grimaldi EF, Restaino S, Inglese S, Foltran L, Sorz A, Di Lorenzo G, Guaschino S. 2012).

Dr Karaosmanoğlu tarafından Cicatridina ile yapılan çalışmada, 2 hastada tedaviye başlanan ilk 1 hafta içinde lokal alerjik yan etkilere bağlı kızarıklık ve kaşıntı olmuş ancak hastaların tedaviye devam etmek istemesi üzerine tedaviye devam edilmiş. Tedaviye devam eden bu 2 hastada alerjik yan etkilerin 10 gün içerisinde tamamen kaybolduğu görülmüş. Yan etkilere rağmen tedaviye uyumun iyi olduğu düşünülmüş. Ve çalışmalarında tedavi süresince çalışmaya katılan hastalarda ilaca bağlı herhangi ciddi bir yan etki görülmemiş (Karaosmanoglu, 2009).

-Çalışmamızda araştırılması gereken diğer yönler; üç gruba ilaveten kontrol grubunun olması (bu durumda şikayeti olan bir hasta grubu, tedavi verilmemiş olacağından bize etik gelmedi), hasta sayısının daha da genişletilmesi, ilaç tedavisi bırakıldıktan ne kadar zaman sonra hastanın şikayetlerinin tekrar başladığı gibi hususlardır.

Araştırılabilecek diğer bir yön ise; Postmenopozal vajinal atrofi semptomu olan, Pap Smearde atrofi bulunan hastaların VMI'leri ve atrofi semptom şiddetleri ile, Pap Smearde atrofi bulunmayanların VMI'leri ve atrofi semptom şiddetleri karşılaştırılabilir. PS de atrofi bulunan hastalarda acaba VMI daha mı düşük oluyor ve atrofi semptomlarının şiddeti daha mı fazla oluyor?

6.SONUÇ

Postmenopozal dönemde kadınların yaşam kalitesini etkileyen vajinal kuruluk, vajinal ağrı, disparoni, yanma gibi vajinal atrofiye bağlı semptomların düzeltilmesinde ve vajinal pH değerlerinin azaltılmasında hem Vajinal östrojen, hem Vajinal Promestrien ve hem de Vajinal Hyalüronik Asit uygulamaları etkilidir.

İlaçlar arasında, atrofiye bağlı semptomları iyileştirici etki ve yan etki açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yan etki nedeniyle ilacını bırakan hasta olmamıştır.

Her üç ilaç, endometrial kalınlığı, serum FSH ve E2 seviyelerini değiştirmemiştir.

Tedavi sonrasında tüm gruplarda Süperfacial hücre yüzdesi artmıştır. İntermediate hücre yüzdesi Hyalüronik Asit grubunda azalmış, diğer gruplarda değişmemiştir. Parabazal hücre yüzdeleri ise Östrojen, ve Promestrien grubunda azalmış, Hyalüronik Asit grubunda değişmemiştir.

Tedavi sonrasında da vaginal sürüntüde Süperfacial, İntermediate ve Parabazal hücre yüzdelerindeki değişiklikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. İlaçlar arasındaki etki benzerdir.

Tedavi sonrasında VMI tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ve VMI arttırıcı etki açısından ilaçlar arasında etki farkı yoktur. Fakat bu etki Vagifem grubunda, Cicatridine grubuna göre önemli düzeyde farklı bulunmuştur.

Hastaların tedavi sırasında şikayetlerinin azaldığını ve tedavinin etkisini ilk hissettikleri hafta gruplarda sırasıyla 4, 3, 3. haftadır. Ve gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Postmenopozal vajinal atrofi tedavisinde Hyalüronik Asit ve Promestrien, hem atrofiye bağlı semptomlarda düzelme, hem de histolojik olarak yaptığı değişiklikler göz önüne alınarak postmenopozal vajinal atrofi tedavisinde hormonal yöntemlere alternatif olabilirler.

Ayrıca, her üç ilacın etki, yan etki ve güvenilirliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Albertazzi P,Pansini F,Bonaccorsi G,Zanotti L,Forini E,De Aloysio D.The effects of soy supplementation on hot flushes. obstet Gynecol 1998;91:6-11-66

Andreyko JL, Monroe SE,Marshall LA,Fluker MR,Nerenberg CA,Jaffe RB.Concordant supression of serum immunoreaktif luteinizing hormone (LH).follicle-Stimulating hormone,asubunit,bioactive LH and testesteron in postmenopausal women by a potent gonodotropin releasing hormone antagonist(Detirelix),J Clin Endocrinol Metab 74:399,1992

Shukla et al., Journal of Etnopharmacology 65, 1999, 1-11)

Armstrong B.K.;Estrogen therapy after the menopause boon or bone?Med J Augst 1988;14:213-214

Api M,Erdoğdu C,Delikara N;Postmenopozal kadınların hormon replasman tedavisine uyumu M.NKlinik Bilimler 2/4 nisan 1996

Atasü T,Şahmay S. Klimakterium ve menopoz İn:Atasü T, Şahmay S.(Ed).Jinekoloji.İstanbul,2001:657-674

Atasü T, Şahmay S. Klimakterium ve Menopoz. İn: Atasü T, Şahmay S (Eds). Jinekoloji (Kadın Hastalıkları). Ankara, Üniversal Dil Hizmetleri ve Yayıncılık AŞ; 1996; p:635-648.

Avis N, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. Climacteric 2001;4:243-249.

Bachmann, Glorida MD, Lobo, Rogerio A MD, Gut, Robert MD, Nachtigall, Lila MD, Notelovitz, Morris MD. Efficacy of Low-Dose Estradiol Vaginal Tablets in the Treatment of Atrophic Vaginitis: A Randomized Controlled Trial. Obstetric&Gynecology: january 2008- volume111-issue1-pp 66-67

Bachmann, G.A., Nevadunsky N.S. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. Am Fam Physician, 2000. 61(10): 3090-6.

Ballagh SA. Vaginal hormone therapy for urogenital and menopausal symptoms. Semin Reprod Med. 2005 May;23(2):126-40.

Bass KM, Newschaffer CH, Klag M J, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular deaths in women. *Circulation* 1993; 153:2209.

Batmaz F. Osteoporoz, osteoporozla bağlı ağrı ve tedavisi. İn: Hassa H (Ed). *Klinikte Menopoz "Değerlendirme ve Yönetim"*. İstanbul, Organon Yayınları; 1996; p: 39-52.

Borrelli A.L. , Casolaro A.M. , Esposito G., Berlingieri D., *Attivita biologica del promestriene sultratto genitale della ratta castrata*, *Minerva ginecol* 1990; 42(11): 467-472

Buckler HM,Evans A,Mamlora H,Burger HG,Anderson DC;Gonodotropin,steroid and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles.*J Clin Endocrinol Metab* 72:116,1991

Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722–727.

Chakravar HS, Collins WP, Foreast JD, et al. Relation Between plasma hormone profiles symptoms and response to östrojen treatment in women approaching the menopause. *Br. Med. J.* 1989; 1: 983-985.

Castello Branco C, Martinez de Osaba M J, Vanreze JA, Fortuny A, Gonzalez Merlo J. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on pituitary gonadal function. *Maturitas* 1993; 17:101-111

Cauley J A,Petrini A M,The Decline of Grip Strenght in the Menopause:Relationship to Physical Activity,Estrogen Use and Anthropometric Factors ,*J Chron Dis* 1987;40:115

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- 3253

Colditz GA,Egan KM,Stampfer MJ.Hormon replacement therapy and risk of breast cancer:Result from epidemiologic studies *AM J Obstet Gynecol* 1993 168:1473-1480

Colditz GA.,Hankinson SE.,Hunter DJ,et al;The use of estrogen and progestine and the risk of breast cancer in postmenopausal women *N Eng J Med* 1995;332:1589-93

Copeland, Lany. Textbook of Gynecology, Saunders Company 1993; 33:619-640

Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction at hip fractures canel 1993; 341:72-78.

Çiçek M, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Güneş Kitabevi; 2004; p: 1163-1180.

Daniel HW. Osteoporosis of the slender smoker. Arch Intern Med 1976; 136:298-302.

Del Pup L, Di Francia R, Cavaliere C, Facchini G, Giorda G, De Paoli P, Berretta M. Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients? Anticancer Drugs. 2013 Nov;24(10):989-998.

Del Pup L, Postruznik D. Can promestriene be used even in oncology patients? 14th World Congress On Controversies In Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) sayfa 213-217 November 17-20, 2011 Paris, France

Del Pupa L, Postruznik D, G. Coronac G. Effect of one-month treatment with vaginal promestriene on serum estrone sulfate levels in cancer patients: A pilot study. Maturitas 72 (2012) 93– 94.

Dupont WD. Breast Cancer and hormone replacement therapy. N Engl Med. 1999 Nov 16;333 (20):1356-7;discussion 1357-8 .

Dupont WD, Page DL, Parl FF, Plummer WD, Scully PA, Kasami M, Jensen RA. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. Cancer 1999 Mar 15;85(6):1277-83

Ekin M, Yaşar L, Savan K, Temur M, Uhri M, Gencer I, Kıvanç E. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet (2011) 283:539–543

Erel T.: Menopozda genito üriner trofik bozukluklar. In. Menopoz osteoporoz Eds. Ertunçalp, Seyisoğlu H Form Rek. Hiz. 2000 p.42.

Eriksen PS,Rasmussen H.Low dose 17 β -estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis;a double blind placebo controlled study.EUR J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992;44(2)137-144

Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve Hormon Replasman Tedavisi. Reprodktif Endokrinoloji ve infertilite Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Kitabı. İstanbul, 1995; p: 115-121.

Ertüngealp E. Seyisoğlu H: Klimakterium ve menoz. In: Kışnişçi HA (Ed). Temel Kadın Hast ve Doğum Bilgisi .Gunes Ktb. Ankara, 1996; s: 1319 –1351

Ertüngealp E. Seyisoğlu H.: Menoz ve Osteoporoz. Ulusal Menoz ve Osteoporoz Derneği, İstanbul, 2000; s: 28

Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 μ g 17 β -estradiol vaginal tablets. Climacteric. 2010;13(3):219–227.

Fahreus L. The effects of östradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women. Obst And Gynecol 1989:18-25.

Gaudefroy M, Pigache JP. Study of estrogenic effects of promestriene. Arch Anat Cytol Pathol. 1977;25(2):125-8.

Germain A,Peterson C,Robinson J,ALeker L Isoflavone-rich or isoflavonepoor protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. Menopause 2001;8:17-26

Gezer A,Şentürk L,Ertüngealp E.Menoz ve postmenoz.In:Çiçek M, Akyürek C, Çelik Ç(Ed). Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi. Ankara, Güneş Kitabevi; 2004:1163-1180)))

Globus R, Plovet J, Gospodarowics D. Cultured bovine bone cells synthesize basic fibroblast growth factor and store it in their extracellular matrix. Endocrinology 1998; 124: 1539-1542.

Gohlke-Bärwolf C, von Schacky C. Role of hormone-replacement therapy for prevention of coronary artery disease in women. Z Kardiol. 2005;94 Suppl 3:III/74–8.

Gök H, Klinik Kardiyoloji, Nobel Kitabevi, İstanbul, 1996.

Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, for the HERS research group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288:49- 57

Grimaldi EF, Restaino S, Inglese S, Foltran L, Sorz A, Di Lorenzo G, Guaschino S. Role of high molecular weight hyaluronic acid in postmenopausal vaginal discomfort. Minerva Ginecol. 2012 Aug;64(4):321-9.

Hammer KA, Carson CF, Riley TV. In-vitro activity of essential oils, in particular Melaleuca alternifolia (tea tree) oil and tea tree oil products, against Candida spp. J Antimicrob Chemother. 1998 Nov;42(5):591-5.

Hammond CB. Climacteric. In: Scott JR, Disoio PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Eds). Danforhs Obstetrics and Gynecology. 7th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co.; 1994; p:771-789.

Hassa H, Ünlü C, Yakın K, Uras C, Altu A, Kösebay D, Ayhan A, Hormon replasman tedavisi In, Ertüngealp E, Seyisoğlu H. (ed) Menapoz ve osteoporoz. İstanbul, menapoz ve osteoporoz derneği; 2000:142-300

Henderson VW. Sex Steroids and Alzheimer's Disease Therapeutic Considerations. In: Rosenbaum H, Birkauser MH (Eds). IV. European Congress on Menopause, Vienna, Abstract Book; 1997; p:9.

Henry RA.,Hormon replacement Therapy and the Memopause.Third edition,Schering AG,Berlin 2000

Hulley S. Estrogens should not be initiated for the secondary prevention of coronary artery disease: a debate. Can J Cardiol. 2000 Aug;16 Suppl E:10E-12E.

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;280:605-613

Honjott, Taraka K, Koshiwag T, et. al: Senile Glementia-Alzheimer's type and estrogen. Horm Metab Res 1995; 27:204-207

Ingegno MD, Money JR, Thelmo W, et al. Progesteron receptors in the human heart and great vessels. *Lab Invest* 1988; 59:353-357

Jonathan S.Berek, Çeviri Editörü: Doç.Dr. Ahmet Erk, *Novak Jinekoloji, Nobel Tıp Kitabevleri*, 2004; s:1109–39.

Karaosmanoglu Ö. Postmenopozal atrofik vajinitte cicatridina'nın etkinliği(Tez) Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul - 2009

Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, 7. Baskı, Leon Speroff, Marc A.Fritz, 2007, p: 689-779.

Kicovic PM, Cartes PJ ve ark .Effects of Tibolon in menopausal women reproduction 1982;681-691

Koç A.;Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi.*Ankara Cerrahi Dergisi* 1999,74-77

Kokot-Kierepa M, Bartuzi A, Kulik-Rechberger B, Rechberger T. [Local estrogen therapy--clinical implications--2012 update]. *Ginekol Pol.* 2012 Oct;83(10):772-7.

Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Côté I, Bérubé R, Bélanger P, Martel C, Labrie C. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause.* 2009 Jan-Feb;16(1):30-6.

Langscope C, Joffe W, Grifuing G. Production rates of androgens and estrogens in postmenopausal women. *Maturitas* 1981; 3:215-225.

Langscope C, Franz C, Morella C, et al. Steroid and gonadotropin levels in women during the postmenopausal years. *Maturitas* 1986; 8:189-196.

L. Del Pup, D. Postruznik. Can promestriene be used even in oncology patients? 14th World Congress On Controversies In Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) 2011 November 17-20, Paris, France. Pages 213-217 Lindsay R. The menopause and osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1996; 87:165.

Le Donne M, Caruso C, Mancuso A, Costa G, Iemmo R, Pizzimenti G, Cavallari V. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Jun;283(6):1319-23. doi: 10.1007/s00404-010-1545-7. Epub 2010 Jun 25.

López-Belmonte J, Nieto C, Estevez J, Delgado JL, del Prado JM. Comparative uterine effects on ovariectomized rats after repeated treatment with different vaginal estrogen formulations. *Maturitas*. 2012 Aug;72(4):353-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.05.007. Epub 2012 Jun 9.

Mainini G, Scaffa C, Rotondi M, Messalli EM, Quirino L, Ragucci A. Local estrogen replacement therapy in postmenopausal atrophic vaginitis: efficacy and safety of low dose 17beta-estradiol vaginal tablets. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(2):111-3.

MacNoughton J, Barah M, McCloud P, Hee j, Burger H; Age related changes in follicle stimulant hormone, Luteinizing hormone, estradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age *Clin Endocrinol* 36:339,1992

McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med*. 1985;103:350-356

Maddocks-Jennings W, Wilkinson JM, Shillington D. Novel approaches to radiotherapy-induced skin reactions: a literature review. *Complement Ther Clin Pract*. 2005 Nov;11(4):224-31.

Manonai J, Theppisai U, Chitachoen A. Effect and safety of 17β-estradiol vaginal tablet in postmenopausal women in urogenital symptoms. *J Med Assoc Thai*. 2001 Jul;84(7):1015-20.

Manonai J, Chittachoen A, Theppisai U. Effect of estradiol valerate and levonorgestrel on vaginal health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Aug 10;115(2):190-3.

Markowska J, Markowska A, Madry R. Evaluation of Cicatridina efficiency in healing and repairing process of uterine cervix, vagina and vulva-open-no randomized clinical study. *Ginekol Pol* 2008;79(7)494-498

Meisels, A. The maturation value. *Acta Cytol*, 1967. 11(4): 249.

Morali G, Polatti F, Metelitsa EN, Mascarucci P, Magnani P, Marrè GB. Open, non-controlled clinical studies to assess the efficacy and safety of a medical device in form of gel topically and intravaginally used in postmenopausal women with genital atrophy. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(3):230-8.

North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1):355–369.

Nachtrgall 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

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

N.J.Bundred,L.E.Turner.POstmenopausal hormone therapy before and after breast cancer:Clinical experiences. *Maturitas* 2004;49:22-31.

North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(2):242–255.

Onaran Y,Turhan N,Aykırım AA,Haktas H.Effectiveness of vaginal Hyaluronic Acit ovulles (Cicatrídina) postmenopausal atrophy treatment.2009 April 8th Turkish-German Gynecolgy Congress Lecture and Abstract Book.201

Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci*. 1997;314:228-231.

Palmer JL.,Rosenberg L.,Clark EA;Miller DR.,Shapiros S.;Breast cancer risk after estrogen replacement therapy.*Am J Epidemiol* 1991;134:1386-1395

Park JJ,Pike MC,Park JM,Pres MF:Hormones and Breast cell proliferation.In Lobo,RA(ed), *Treatment of the postmenopausal woman;Basic and Clinical aspect*,Lippncott Williams&Wilkins,Philedelphia,p 473,1999

Plu-Brueau G.,Sitruk-Ware R.,Thalaband JC.,Mauvais-Janvis p.,Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a chort of postmenopausal women with benign breast disease.*Br J Canner* 1994;70:270-7

Pompei, Luciano de Melo(coord); Fernandes, César Eduardo(org); Melo, Nilson Roberto de(org). Promestriene for treatment of vulvovaginal atrophy: a systematic review .
Femina;38(7), jul. 2010. tab.

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.Lancoster,England 1980: 141-151

Prof. Dr. Abdullah Turfanda, Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği, 16 Aralık 2006.

Prof. Dr. Sezai Şahmay. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği. Postmenopozal Ürogenital Atrofi. 16 Aralık 2006.

Prof.Dr. Turgay Atasü, Prof. Dr. Ümit Özekici, Doç. Dr. Nezih Hekim; Menopoz –Tedavisi ve Kanser, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.

Prof.Dr. Turgay Atasü, Prof. Dr. Sezai Şahmay. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları), Nobel Tıp Kitabevleri, 2001, s: 657 – 74.

Read C.Tibolone(in):Mamaging the menopause sturdee.D(ed).Fusion communications and publishing Ltd .London 1993:74-76

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

Santos I, Clissold S. Urogenital disorders associated with oestrogen deficiency: the role of promestriene as topical oestrogen therapy. Gynecol Endocrinol. 2010 Sep;26(9):644-51

Sencer E, Alagöl F. Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları. İn: Büyüköztürk K (Ed). İç Hastalıkları. İstanbul, Bayda Basın Yayın; 1992; p:166-179.

Shairen C.,Luban J,Troisi R,Sturgeon S,Brinton I,Hoover R;Menopausal estrogen and estrogenprogesterone Replacement Therapy and Breast Cance Risk.JAMA,283;485,2000

Sherman RM, West JH, Korenman SG, The menopausal transition, analysis of LH, FSH, Estrodial and Progesterone concentration during menstrual cycles of older woman. J Clin. Endocrinal. Metab 1990; 42:629-636.

Siddle N, Sarral P, Withead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of woman with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1987; 47-94.

Simunic V, Banovid I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;82(2):187-197

Sitruk-Ware R, Thomas JL. Topical hormonal treatment and urogenital atrophy. *Praxis (Bern 1994)*. 1997 Aug 13;86(33):1245-8.

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

Smith P, Heimer G, Lindskog M, Ulmsten U. Oestradiol-releasing vaginal ring for treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Maturitas*. 1993 Mar;16(2):145-54.

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

Södervist G., Shultz B.: Progesterone and breast epithelial proliferation. In Studd(ed); The management of the menopause. The millennium review. The Parthenon Publishing Group. New York p 237, 2000
Stevenson JC. Are changes in lipoproteins during HRT important? *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103(s):39-44.

Södervist G., Shultz B.: Progesterone and breast epithelial proliferation. In Studd(ed); The management of the menopause. The millennium review. The Parthenon Publishing Group. New York p 237, 2000

Sucling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18(4):CD1500 Review

Sun AJ, Lin SQ, Jing LH, Wang ZY, Ye JL, Zhang Y. Safety of promestriene capsule used in postmenopausal atrophic vaginitis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2009 Aug;44(8):593-6.
Tan O, Bradshaw K, Carr BR. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual

dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause*. 2012 Jan;19(1):109-17.

Turfanda A., Turfanda T., *Menopoz ve Güncel Tedavi Prensipleri*. İstanbul 2008:1-60.

Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türkiye Jinekoloji Obstetrik Derneği: 'Hormon Replasman Tedavisi' Konsensus Sonuçları 2002 ;23-24 Kasım:1-4.

US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for clinical evaluation of combination estrogen/progestin-containing drug products used for hormone replacement therapy of postmenopausal women. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; March 20, 1995

Walsh BW, Sciff I, Rasner R, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325:1196-1204.

Wehba, S, Fernandes, C. And, Ferreira, J. A. S, Lima, S. R. R. Use of promestrien by intravaginal route: evaluation of hormonal colpocytology, plasma levels of gonadotrophins and estradiol in menopausal women: analysis of effectiveness and tolerability. *J. bras. Ginecol*; 101 (11/12) :535-9, November to December 1991. ilus, graf.

Wehba, Salim; Ferbnandes, Cesar E. Clinical evatuation of efficacy and tolerability of promestriene in menopausal women with vaginal atrophy. *J. bras. Ginecol*, 103 (6) :219-24, jun. 1993. illus.

Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric*. 2005;8(1):83-93.

Weiss NC, Ure CL, Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen, *New Engl J Med* 1980;303:1195

Weinstein L. Hormonal therapy in the patient with surgical menopause. *Obstet gynecol* 1990;75:475-505

William CA. Menopause and hormone replacement, an overview. *Obstetrics and Gynecolog (Supplement)* 1996; 87:1-53

Vincent A, fitzpatrick LA. Soy isoflavones: are they useful in menopause. *Mayo clin proc* 2000;75:1174-1184

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321-333.

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

Yıldırım A. Jinekolojik Endokrinoloji. İn: Özer A (Ed). Kadın Hastalıkları ve Doğum. Eskişehir, Anadolu Üniversitesi Yayınları; 1993; p:261-264.

Yıldırım A. Menopozda Oluşan Fizyolojik Değişiklikler. İn: Hassa H (Ed). Klinik Menopoz. İstanbul, Orgonan Yayınları; 1996; p: 1-12.

Yıldırım A, Hikmet Hassa. Menopozda oluşan fizyolojik değişiklikler. Klinikte menopoz. Gestet Basımevi, Eskişehir, 1996; s: 1-13

Yumru AE,Bozkurt M,İnci Coşkun E,Baykan G.The use of lokal 17 β - oestradiol treatment for improving the vaginal syptoms associated with postmenopausal oestrogen deficiency.J int.Med Res 2009;37(1)198-2004

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00863.html>.