

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

**DOĞAL MENOPOZ OLGULARINDA DÜŞÜK DOZ KOMBİNE
ÖSTRADİOL VE NORETİNDRON ASETAT İÇEREN HORMON
TEDAVİSİNİN SERUM CRP DÜZEYİ VE HAYAT KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Servin GÖÇER

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

TRABZON

2009

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

**DOĞAL MENOPOZ OLGULARINDA DÜŞÜK DOZ KOMBİNE
ÖSTRADİOL VE NORETİNDRON ASETAT İÇEREN HORMON
TEDAVİSİNİN SERUM CRP DÜZEYİ VE HAYAT KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Servin GÖÇER

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Süleyman GÜVEN**

TRABZON
2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan başta Sayın Bölüm Başkanı Prof. Dr. Hasan BOZKAYA olmak üzere tüm hocalarıma, ayrıca benden ilgi ve desteklerini esirgemeyen ve bu tezin hazırlanmasında değerli katkı ve önerilerinden dolayı Sayın Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. Süleyman GÜVEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen, sekreter, diğer görevli arkadaşlara da teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Servin GÖÇER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	4
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	6
ŞEKİLLER DİZİNİ	7
TABLolar DİZİNİ	7
1. GİRİŞ	8
1.1. Gerekçe ve Hipotez	8
1.2. Amaçlar	9
1.3. Kapsam	9
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Tanım	10
2.2. Menopoz Semptomları	10
2.2.1 Vazomotor Disfonksiyon.....	11
2.2.2 Ürogenital Değişiklikler	12
2.2.3 Cilt ve Bağı Dokusu Değişiklikleri	12
2.2.4 Nörolojik ve Psikolojik Değişiklikler	13
2.2.5 Cinsellikle İlgili Değişiklikler	13
2.2.6 Osteoporoz.....	13
2.2.7 Kardiyovasküler Sistemdeki Değişiklikler.....	14
2.3. Menopoz ve Sağlık Yaşam Kalitesi	14
2.3.1 Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler	15
2.3.2 Psikososyal Sorunlar	16
2.4. Menopozda Hormon Tedavisi	17
2.4.1 Postmenopozal Hormon Tedavisinde Östrojen	18
2.4.2 Postmenopozal Hormon Tedavisinde Progesteron	20
2.4.3 Hormon Tedavisinde Doz ve Süre	21
2.4.4 Hormon Tedavisi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	21
2.4.5 Hormon Tedavisi ve CRP İlişkisi	22
2.4.6 Hormon Tedavisinin Yararları ve Zararları	23
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	24
3.1. Bireyler	24
3.2. Olgu Seçimi	24
3.3. Diğer Bilgiler	28

4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. ÖZET	42
8. SUMMARY	43
9. KAYNAKLAR.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HT	: Hormon Tedavisi
SYK	: Sağlık Yaşam Kalitesi
BMI	: Body Mass İndexi
REM	: Rapid Eye Movement
DDHT	: Düşük Doz Hormon Tedavisi
CRP	: C-Reaktif Protein
VMS	: Vazomotor Semptom
CEE	: Konjuge Etinil Estradiol
E2	: Estradiol
EE	: Etinil Estradiol
QOL	: Yaşam Kalitesi
MEQOL	: Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire
NETA	: Noretindron Asetat
ET	: Östrojen Tedavisi
VTE	: Venöz Tromboembolizm
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
TG	: Trigliserit
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
MCP	: Monosit Kemo Atraktan Protein
MI	: Myokard Enfarktüsü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
IL	: Interlökin
MF	: Makrofaj
KH	: Kalp Hastalığı
WHI	: Woman's Health Initiative

ŞEKİLLER DİZİNİ

Grafik 4.1	Araştırma grubunda toplam Blatt- Kupperman menopozal indeksi skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması.....	34
Grafik 4.2	Araştırma grubunda Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (MENQOL) toplam skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo 3.1	Blatt- Kupperman indeksi	25
Tablo 3.2	Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi	26
Tablo 4.1	Araştırma grubuna ait genel klinik özellikler	29
Tablo 4.2	Araştırma grubuna tedavi öncesi genel laboratuvar bulguları.....	30
Tablo 4.3	Araştırma grubunda semptomaya dayalı Blatt- Kupperman indeksi skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.4	Araştırma grubunda Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (MENQOL) semptom skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması	32
Tablo 4.5	Araştırma grubunda Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (MENQOL) semptom grup toplam skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması.....	33

1. GİRİŞ

1.1. Gerekçe ve Hipotez

Koruyucu sağlık hizmetlerinin temel amacı yaşam kalitesini korumaktır. Bu da henüz bozulmadan önlem almak, bozulan kaliteyi düzeltmek, yaşam kalitesinin riskler yüklenmeden sürdürülmesini sağlamaktır. En iyi başarı, şikayetlerin oluşum hızını azaltmaktır. Bu şikâyetler ertelendiği müddetçe klinik hastalık önlenmiş olur. Bu erteleme “*morbiditynin kompresyonu*” olarak adlandırılır (1). Morbidite kompresyonundaki amaç sağlıklı bir yaşam olup, klinik hastalığın hemen ölüm öncesi kısa bir dönemde ortaya çıkmasını sağlayacak bir ertelemedir. Menopozda yapmamız gereken, koruyucu hekimliktir, tedavi değildir. Aslında temelde yaptığımız da kadının şikayetlerini ertelemekle morbidite kompresyonunu sağlamaktır.

Yaşam kalitesi (QOL), hastanın hissettikleri ve fonksiyonunu yansıtan bir durumdur. Menopozal kadınlarda en sık görülen semptomlar vazomotor semptomlar olup bunun temel nedeni yani yaşam kalitesini belirleyen en önemli sebep menopozdur. Menopoz yaş ve diğer sosyodemografik değişkenlerden bağımsız olarak yaşam kalitesini bozar. Menopozda yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yönelik koruyucu sağlık hizmetleri adı altında sigara, alkol tüketiminin sınırlandırılması, bırakılması, vücut ağırlığının kontrolü, kalp hastalıkları ve osteoporozun önlenmesi, cinselliğin ve mental iyilik halinin korunması, kanser taraması, nörolojik problemlerinin düzeltilmesi, psikososyal sorunlara destek gerekmektedir.

Vazomotor semptomlar ve sıcak basması, menopozdaki kadınların en sık semptomudur. Menopozdaki kadınların % 50 – 85’inde mevcuttur (2). Hormon tedavisi (HT) klimakterik semptomları iyileştirmek, fiziksel-psikososyal gelişimi sağlamak için kullanılır. Bu gün HT kullanımının bireyin hem fiziksel hem de psikoseksüel fonksiyonları açısından iyilik halinde olması anlamına gelen sağlık yaşam kalitesini düzelttiğini savunan birçok çalışma ve görüş bulunmaktadır (3). Düşük doz hormon tedavisi terimi; HT nin en düşük etkin kullanım dozunu yani konvansiyonel dozdan daha az miktarda östrojen içeren rejimi ifade eder. Ancak düşük doz HT’nin QOL üzerine etkisi ile ilgili yeterli literatür bilgisi mevcut değildir. Düşük doz HT’nin 1 mg 17-β-Estradiol + 0,5 mg Noretindron Asetat (E2+NETA) içeren sürekli rejimi ilk defa 1990 yılında kullanıma başlamıştır. HT’nin daha düşük dozları hormon aracılı olası yan etki (Göğüs ağrısı, kanama) insidansını azaltır, pozitif tedavi etkilerini korur (4-7). Düşük doz rejimlerinde venöz

tromboembolizm (VTE) ve felç gibi riskler minimaldir (10-11). Yüksek doz östrojen ile semptomlar daha çok azalır fakat VTE, serebrovasküler olay, kanama, inme gibi yan etki insidansında artış olur (12,13). Bu istenmeyen yan etki ve risklerdeki azalmanın sağlanması için tedavinin sürekli ancak daha düşük doz hormon içeren rejim olması sağlanmalıdır (4-7,14).

HT; vazomotor semptomlar, inflamasyon, hemostaz gibi kardiovasküler hastalık ile ilişkili durumları etkiler. Kardiovasküler hastalık için risk faktörü olarak sayılabilen inflamasyon belirteci olan C-Reaktiv Protein(CRP) artışına hormon tedavisinin etkisi ile ilgili çalışma sonuçları tartışmalıdır (15). HT'nin serum CRP konsantrasyonu üzerine etkisi mevcuttur (16). Oral HT, CRP seviyesini artırır (17) Düşük doz hormon tedavisinin CRP üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar da sınırlı sayıdadır. Düşük doz sürekli kombine HT (E2 + NETA) damar inflamasyonunun belirteçleri üzerine olan etkisi diğer HT kombinasyonlarıyla benzerdir (17).

Hipotez: “Doğal menopoz olgularında düşük doz kombine östradiol ve noretindron asetat içeren hormon tedavisinin kullanımı menopozal semptomların tedavisi ve hayat kalitesinin düzeltilmesinde etkin bir tedavi seçeneğidir.”

1.2 Amaçlar

- Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran doğal menopoz olgularında düşük doz hormon tedavisinin menopozal semptomlar ve hayat kalitesi üzerine olan etkisini saptamak.
- Doğal menopoz olgularında düşük doz hormon tedavisinin c-reaktif protein (CRP) üzerine olan etkisini araştırmak.
- Doğal menopoz olgularında düşük doz hormon tedavisinin erken dönemdeki yan etki sıklığını belirlemek.
- Bu konuda yapılacak diğer araştırmalara kaynak oluşturmak.

1.3 Kapsam

Ağustos 2007- Ağustos 2008 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Menopoz Polikliniğine başvuran doğal menopoz döneminde olan ve hormon tedavisi planlanan 45 olgu araştırma kapsamında değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Menopoz, klimakterium, premenopoz, perimenopoz ve postmenopoz terimleri genel anlamda kadının gördüğü son adet çevresinde ifade edilir, peri ve postmenopozal dönemler arasına sıkışmış “bir adet” lik zaman dilimidir. Görülen son adetin ilk günü “menopoza girilen gündür”(18).

Menopoz Yunanca’da ay (*men*) ve sonlanma (*pause*) kelimelerinden türetilmiştir. Sözlük anlamı “son adet”tir. Menstrüel kanamaların kesin olarak bitmesi anlamına gelmektedir. Menopoza giriş yaşı dünyada genel olarak 51, ülkemizde de 46-48 olarak bildirilmektedir. Premenopoz menopoz öncesi dönem olup, 40’lı yaşlarda başlar. Perimenopoz kabaca son fizyolojik adet olan menopoza, hemen öncesi ve sonraki bir yılı kapsar, ortalama başlangıç yaşı 46 olup ortalama süre 5 yıldır(19). Postmenopoz bundan sonra başlayıp ihtiyarlık dönemine kadar sürer. Premenopoz döneminin bir kısmını, menopoz ve postmenopoz dönemlerini içine alarak senilyuma (yaklaşık 65 yaş = ihtiyarlık) kadar süren geçiş dönemine ise genel olarak klimakterium (Yunancada hayatın kritik yılları) adı verilir. Menopozun 40 yaşından önce görüldüğü durumda ise erken menopozdan söz edilir (20).

Menopoz ve menopozal dönemler kadının gördüğü ‘son adet’ çevresinde ifadelenir. Adet düzensizliği, ovulatuvar problemler (folikülogenezis bozuklukları ve ovulasyonun olmaması gibi) ve amenore olayın aktörleridir. Menopoz kavramı menopozal dönemler ve menopoza girilen zaman ile iç içedir. Menopoza girilen zaman sorusuna retrospektif yanıt verilir.

2.2 Menopoz semptomları

Menopozdaki kadınların yaklaşık olarak %70-80’inde östrojen yetmezliği semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Menopoz semptomları ortaya çıkış dönemlerine göre iki gruba ayrılabilir (21).

A. Erken bulgular

1. Vazomotor ve nörodistonik bulgular: Ateş basması, terleme, çarpıntı, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi vb.

2. Psikişik bulgular: İrritabilite, anksiyete, depresyon, uykusuzluk, iştah azalması, mental kapasite, hafıza ve konsantrasyon kaybı, değişken ruh hali, agorafobi, libido kaybı (nadiren artışı) vb.

3. Hedef dokularda östrojen eksikliğine bağlı bulgular: Vajinal kuruluk, disparoni, atrofik vajinit, üretral sendrom, ciltte kuruluk ve incelme, saç kuruluğu ve dökülmesi, tırnaklarda kırılma vb. olmak üzeredir.

B. Geç bulgular : Osteoporoz ve kardiovasküler hastalık olmak üzeredir.

2.2.1 Vazomotor Disfonksiyon

Sıcak basması ve terleme kadında en sık görülen klimakterik yakınmalardır. Bu semptom erken postmenopozal dönemde %49 oranında görülürken, perimenopozal dönemde görülme sıklığı %57 olarak bilinir(21). Hastaların %5'inde ise ömür boyu sürebildiği bildirilmektedir. Vazomotor semptomlardan sıcak basması, menopozdaki kadınların en sık semptomudur. Sıcak basmaları farklı şiddette olup %49'u hafif, %39'unda azalma, %12'inde şiddetli seyreder (2,22) Menopozal semptomların sistematik bir taramasında yer alan vazomotor semptomlar; perimenopozu geçiş öncesi kadınların % 14 – 51'i, perimenopoz döneminde % 35- 50'si, menopoz sonrası dönemde ise % 30- 80'inde oluşur (23). Yetmiş yaş üzerinde olguların % 9'unda sıcak basması semptomu devam etmiştir (24). Obezite, sigara kullanımı, fiziksel aktivitenin azlığı ve eğitim seviyesi düşüklüğü vazomotor semptom riskini artırır (25,26). Sıcak basmalarındaki stres kronik uykusuzluk ile ilişkili olabilir (27). 43 – 53 yaş arası pre ve perimenopozdaki kadınlarda yapılan bir çalışmada perimenopoz olgularına göre daha kötü bir uyku düzeni tespit edilmiştir (28). Obes kadınlarda yağ dokudaki androstenedionun östrona periferik dönüşümü ile östronun endojen seviyeleri artar(29). Vücut kitle indeksi yüksekliği, sigara kullanım, fiziksel aktivitenin azlığı ve eğitim seviyesi düşüklüğü riski artırır (25,26).

Bir çok kadında menopoza girene kadar semptom vermemesine rağmen rölatif östrojen eksikliğine ilişkin anovulasyona sekonder düzensiz sikluslar ve birlikte sıcak basmaları sık oluşur. Sıcak basması denilen bu semptom ısı merkezinin ani duyarlılığı ile başlayıp yüz ve göğüs üzerinde hızlıca jeneralize bir hal alarak 2 – 4 dakikalık süreçte sonlanır. Çarpıntı – terleme buna sıkça eşlik edip üşüme ürperme ile sonlanır. Normalin üzerindeki vücut sıcaklığı azalınca ürperme sonrası sıcaklık normale döner. Sıcak basması sonrası vücut sıcaklığında düşme 30 dk. civarında sürer iken, 2-3 dk. algılamada kısalma, vücudun

üst tarafında terleme, sıcak basması ile kalp atım hızı artışı, EKG-uyku bozukluğu da diğer eşlik eden semptomlardır. Uyku sırasında oluşan sıcak basmaları; gece terlemeleri olarak isimlendirilir. Postmenopozal kadın, yeterli süre uyumasına rağmen vazomotor semptomlar dolayısı ile sabah yorgunluğu ile güne başlar. Sıcak basmasında östron ve östradiol seviyeleri arasında ilişki vardır (30,31). Düşük doz oral estradiol (0,5 mg/ gün) klimakterik semptomlardan sıcak basmasını azaltır (32,33).

Vazomotor semptomların nedeni belirli değildir. Östrojendeki, geçici ya da kalıcı bir düşüşün, hipotalamustaki termoregülatuar merkez dâhil olmak üzere santral nörotransmitter aktivitesini etkilemesi muhtemeldir. Östradiolün, serotonin, noradrenalin ve endojen opioid yolları dâhil nörotransmitter sistemin çeşitli bölümlerinde, nöronal aktivite modülasyonu yaptığı gösterilmiştir (34).

2.2.2 Ürogenital Değişiklikler

Ürogenital dokular östrojene duyarlıdır ve menopoza takiben sıklıkla ürogenital atrofi olarak ifade edilen değişikliklere (epitelyal incelme, vaskülarite azalması, kas kütlelerinde azalma, yağ depolanmasında artış) maruz kalırlar (35).

Vajinal kuruluk yaygın bir postmenopozal semptom olup, genellikle vazomotor bozukluktan sonra başlar. Vajinal smearde reproduktif dönemde görülmeyen parabazal hücre hâkimiyeti görülür. Vajina mukozasını oluşturan hücrelerin glikojen içeriğindeki azalmayla birlikte vagina pH'sı 4,5-5'ten 6-8'e yükselir. Vajinadaki bu değişikliklere bağlı olarak tekrarlayan vajinitler ve dispareni ortaya çıkar.

Üretranın distal kısmı da östrojene bağımlıdır. Klimakteriumda üretranın atrofisi sonucu sık tekrarlayan infeksiyonlar ve uzun dönemde bu infeksiyonlara bağlı üretral fibrozis gelişir. Bu durum sık idrara çıkma, dizüri ve idrara çıkma isteği ile karakterize "üretral sendroma" yol açmaktadır. Pelvis tabanı yaşlanmayla, ileri yaşlarda doğum ve diğer travmaların etkileriyle zayıfladığından sistoüretrosel, rektosel ve uterin prolapsus ve bunlara bağlı stres inkontinansa da sık olarak rastlanmaktadır (21).

2.2.3 Cilt ve bağ dokusu değişiklikleri

Deri hücrelerinde, ter bezlerinde ve saç foliküllerinde östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Postmenopozal dönemde ter bezlerinin fonksiyonu azalır, cilt kurur ve esnekliğini kaybeder, tırnaklar kolay kırılır, saç kurur. Bu tür değişimler kişisel farklılıklar

gösterebilmektedir (20). Östrojen ile cilt kalınlığı ve kollajen yapısı korunmuş olup yara iyileşmesi de hızlanır (36).

2.2.4 Nörolojik ve Psikolojik Değişiklikler

Beyinde, serebral korteks, hipotalamus ve hipofiz bezinde östrojen reseptörleri vardır (34). Birçok menopozal kadın, bellek ve nörolojik fonksiyonlarında bozuklukları düşündürülen belirtilerden şikâyetçidir. Konfüzyon, ajitasyon, sinirlilik, unutkanlık, depresyon, motivasyon ve enerji kaybı yaygındır. 75 yaşın üzerinde Alzheimer hastalığı sıklığı da artmaktadır. Östrojen tedavisi ile fiziksel fonksiyon ve enerjide azalmalar bildirilmiştir. Semptomları olan kadınlarda östrojen, mental gelişim ve depresyonda azalma yapar ama enerji ve fiziksel fonksiyonlara etkisi olmaz (37).

Anksiyete ve klinik depresyon için östrojen eksikliğinin primer rol oynayıp oynamadığı henüz ortaya konulamamıştır (37).

2.2.5 Cinsellikle İlgili Değişiklikler

Cinsellik ve libido hem erkeklerde hem de kadınlarda cinsel yanıt ile yakından ilişkilidir. Ovarian androjen üretimi menopozda azalır bu da libido da azalmaya neden olur. Kendini değersiz itici ya da depresif hisseden ya da sekse ilgisini kaybetmiş birisinin, partnerinden gelen cinsel uyarılara yanıt verme ihtimali de düşüktür (38). Cinsel bölgeler: Klitoris, vulva, vagina, göğüsler ve meme başlarının, uygun şekilde uyarıldıklarında haz veren cinsel duygular uyandıran erojen bölgeleri içerdiği bilinmektedir. Estrojen eksikliği vulva ve vajinada kan akımını azaltır, vajinal kıvrımlarda azalma ve seksüel disfonksiyon gelişir (39). Vulvar ve klitoral alanda duyarlılık azalır, bu nöropati; estrojen tedavisi ile düzelir (40). Ancak bir çalışmada serum testosteron estradiol konsantrasyonları ile libido arasında korelasyon gösterilememiştir (41). Bununla beraber etnik ve kültürel faktörlerinde libidoyu etkilediğini öne süren görüşler bulunmaktadır (42).

2.2.6 Osteoporoz

Osteoporoz, kemiğin mineral yoğunluğunun azalması ile frajilitesinin ve kırılma riskinin artması şeklinde ortaya çıkar (43).

Bugünkü bilgilere göre, kadında maksimum kemik kütlesi 20-35 yaşları arasında oluşmaktadır (21). Hem yaşlanmaya bağlı, hem menopoza bağlı kemik kütlesi azalmaya

başlar (44). Menopozda östrojen eksikliği kemik rezorpsiyon hızını arttırır. Menopoza özel en sık ve önemli fraktürler vertebra, kalça ve el bilek fraktürlerdir (45).

2.2.7 Kardiovasküler Sistemdeki değişiklikler

Menopoz sonrası total kolesterol, LDL kolesterol ve lipoprotein (a) artarken, HDL kolesterol azalır. Kan basıncı ve periferik direnç artar. Postmenopozal kadınlarda kalbin giderek genişlediği görülür. Sol ventrikül duvar kalınlığında artışa, atım hacminde azalma eşlik eder, bu da iskemik kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve ventrikül rüptürü risklerini yükseltir (46).

Menopoz sonrasında kardiovasküler hastalıklardaki artıştan östrojen eksikliği sorumlu tutulmuştur (47).

Menopozla birlikte hiperinsülinemi ve bozulmuş glukoz intoleransı ile beraber giden abdominal obezite ortaya çıkmaktadır (48).

2.3 Menopoz ve Sağlık Yaşam Kalitesi

Menopoz bir hastalık olmayıp, kadın hayatının önemli bir dönemidir. Ateş basmaları ve terleme gibi vazomotor semptomlar, uyku bozukluğu, anksiyete/depresyon, konsantrasyon bozukluğu, kendini yorgun hissetme, vaginal kuruluk ve cinsel istekte azalma gibi seksüel sorunlar, idrar problemleri, ağız, diş, saç, tırnak, deri, göz ve eklemler gibi çok değişik organlarda ortaya çıkan sorunlar bunların başlıcasıdır.

Menopozda hormon tedavisi 19. yüzyılın sonlarına doğru Marie Bra'nın over yetmezliğinin tedavisinde over dokusundan yararlanması fikri ile ortaya atıldı. 2000'li yıllara girilirken görüldü ki HT'nin sadece menopozun semptomları ve kişinin hayatını uzatmak değil, yaşanan ömür içinde premenopozal-menopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınların yaşam kalitesini arttırmak için de yararlı olduğu saptanmıştır. "Sağlık Yaşam kalitesi" bireyin hem fiziksel hem de psikoseksüel fonksiyonları açısından tam bir iyilik halinde olması anlamına gelmektedir. Aynı zamanda kişinin hayattan beklenti ve umutlarının ne oranda gerçekleştiğiyle de yakından ilgili olabilmektedir (49).

Sağlığa dayalı yaşam kalitesi, kişinin psikososyal fonksiyonlarının tüm yönlerinin fizik durumuna etkileriyle ilintili olup daha geniş anlamda "yaşam kalitesi" aynı zamanda "umutlarımız ve tutkularımızın deneyimle birleştiği boyut" olarak da adlandırılabilir (49).

Yaşam kalitesi subjektif bir parametre olup fiziksel, psikolojik ve sosyal parametrelerin bileşimidir. Bu durum hasta tarafından ifade edilir.

Yaşam kalitesindeki amaç, östrojen eksikliğine bağlı semptomlarda düzelmeden çok hayat kalitesindeki düzelmedir. Örneğin vajinal kurulukta; HT nin objektif etkisi vajinal atrofiyi azaltmaktır, subjektif etkisi ise kendini iyi hissetme, seksüel hayata – genel vücut sağlığına etkisidir. Burada vajinal atrofının azalmasından ziyade kadının belirtilen üç konudaki memnuniyetini sorgulamak önemlidir. Sağlık yaşam kalitesini iyi değerlendirmek için menopozdaki önemli noktalar: kadının kendisine güvenmesi, cinsel ilişkide partneriyle anlaşması (50) ve hayatında yeni amaçlar olmasıdır.

Yaşam kalitesinin temel parametreleri; Vazomotor semptomlar, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, konsantrasyon bozukluğu, kognitif bozukluklar ve seksüel sorunları içerir. İnsomni; uyku ve duygudurum değişiklikleri premenopozal kadınlara oranla perimenopozal kadınlarda daha sık görülür (51-53). Perimenopozal kadınlarda; daha sık ve uzun süreli uyanma periyotları, uykuya dalıştaki güçlük, uyku kalitesinin azalması, REM dönemi artışı gibi uyku bozuklukları; hormonal değişiklikler, vazomotor semptomlar ve psikolojik faktörlerden kaynaklanır (54-56).

2.3.1 Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler

Daha önceki fiziksel ve emosyonel hayat, strese tolerans, menopoz hakkında inanışları, aile ve seks hayatı, çalışma koşulları, medikal hastalıklar, kullandığı sürekli ilaçlar ve dini inanışı gibi faktörler yaşam kalitesini etkileyen temel faktörlerdir. Aynı veya farklı kültürdeki insanlarda menopoz farklı semptomlara sebep olur ve menopozal semptomların; kültürel etkiler, fiziksel sebepler ve kişiye bağlı olarak etkilenebileceği bildirilmiştir (57). Sosyal belirteçleri olan (yaş, evlilik, okul, çalışma, gravida, cinsel yaşam) ve ev kadını olanlar da prognoz daha kötü olup bunlarda yaşam kalitesinin en önemli sebebi menopoz olarak tespit edilmiştir (58). Menopoz; yaş ve diğer sosyodemografik değişkenlerden bağımsız olarak yaşam kalitesini azaltır. Menopozda genital bölge ile birlikte tüm vücut etkilenir. Aynı yaşta menopozdaki bir kadında Yaşam kalitesi (QOL) skoru, adet gören kadına göre daha kötüdür. Bunun temel nedeni ateş basması, çarpıntı, dizüri gibi menopozal semptomlardır (59).

Blatt Kupperman indeksi; vazomotor semptomların değerlendirilmesinde altın standart olup psikososyal ve cinselliği yeterli oranda değerlendiremez (60). Daha kapsamlı

olan 29 soruluk ankette VMS, fiziki, sosyal, psikolojik yakınmalar, QOL değerlendirilmiştir (61), burada menopozun psikiyatrik ve fiziksel bozukluklara sebep olduğu saptanmış ve hastanın menopoz durumundan ziyade sosyodemografik faktörlerin menopozal semptomlarda daha önemli olduğu düşünülmüştür.

Menopoz hayatta bir geçiş dönemidir ve bu yönüyle hastalıktan ayrılır. Bununla birlikte menopoz yaşa bağlı değişiklikler, hastalık bilinci ve semptomlarla kendini gösterebilen sorunları barındırır. Menopoz döneminde yaşam kalitesini etkileyen değişiklikleri değerlendirirken bunları dikkate almak gerekir (62).

Sağlığa dayalı yaşam kalitesi ise çok boyutlu bir kavramdır. “Yaşam kalitesi” teriminin tanımında bir uzlaşma olmamasına rağmen fiziksel, fonksiyonel, ruhsal, sosyal ve zihinsel değişiklikleri içerdiği üzerine görüş birliği vardır. Yaşam kalitesi uzun ömürlü olmaktan daha önemli olabilir (63).

Yaşam kalitesi subjektif bir kavramdır. Değerlendirmesinde en basit ve uygun yol, hastaların psikolojik ve fiziki olarak nasıl olduklarına dair direk sorular sormaktır (64). Jinekologların en önemli çabalarından biri, menopoz semptomlarının ortaya çıkışını önlemek ve tedavi etmektedir. Gerçekten de bugün için postmenopozal kadınların fiziksel ve psikolojik fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde devamı için hormon tedavisi kullanılabilir (3).

2.3.2 Psikososyal sorunlar

Menopoz orta yaş civarında ortaya çıkan biyolojik değişim olup bu değişimler kadının psikolojisini etkilemekte olup menopozal değişimlerin daha ağır ve derin yaşanmasına neden olmaktadır. Kadın menopoz dönemini ciddi şekilde etkileyen bir yoksunluk sendromu olarak yaşar. Bu durum “Boşyuva Sendromu” olarak adlandırılır. Menopozun psikoanalitik literatüründe; Boşyuva Sendromu, Mental Depresyon ve üreme yeteneğinin kaybı ön plandadır. Menopozda “Sağlık Yaşam Kalitesi”ni değerlendirmek ve standardize etmek amacıyla çeşitli ölçütler oluşturulmuştur. Standart metodla menopoz semptomlarının sıklığı ve şiddetini içeren bilgiler toplanarak kısa bir liste hazırlanır. Semptomlar hasta tarafından bir hastalık veya bozukluğun bulgusu olarak tarif edilir. Hastayı doktora getiren sebep semptomdur. Semptomlar subjektif bir ifade veya fiziki, ruhi ya da sosyal bozukluğun belirtisi şeklinde olabilir (65).

Ölçütler çok sayıda insan özelliğini (entelektüel özellikler ve kişilik özellikleri gibi) ölçer. Bunlar belirli sayıda semptom içeren bölümlerden oluşur. Bu bölümlere ait sonuçlar toplanıp toplam bir değer elde edilir. Toplam değer her bir insan için durumun ciddiyetini ve derecesini yansıtır. Zaten, her bir semptom; şiddeti ve sıklığına göre puanlanmıştır.

Klimakteriumdaki kadınların semptomlarının ölçümü için, standardize edilmiş menopoza özel ölçütlerde eksiklik vardır. Menopoza özel ölçütlerde; Her ölçüt bir faktörün analizine dayanır, her ölçüt alt ölçütlerden oluşur ve her biri klimakterik semptomların farklı bir yönünü ölçer, bu ölçütler güvenilir psikometrik özellikler içermelidir, klimakterik kadınlarda kullanılıp standardize edilmelidir (65).

2.4 Menopozda Hormon Tedavisi

Birçok postmenopozal kadında HT, menopozal semptomların tedavisi için iyi bir yaklaşımdır. Menopozda, ön hipofizden salgılanan gonodotropinlere verilen cevap azalır ve sikluslar son bulur.

Postmenopozal hormon tedavisi; normal ovaryum fonksiyonlarının sona ermesi, periyotların kaybolması, vazomotor semptomlar, genital atrofi, kemik kayıplarının hızlanması, kalça, vertebra kırıkları, lipid değişiklikleri, kardiovasküler rahatsızlıklarda artış riskinden dolayı önerilir (66). Hormon tedavisinde sürekli konjuge estrojen (0.625 mg) ve progestinler (medroksiprogesteron asetat (MPA 2,5 mg)) yer alır (67).

HT ile ilgili araştırmalar; siklik ve ardışık HT nin avantajlarını ortaya koymuştur. Örneğin yaşam kalitesi üzerindeki gelişim, endometrial hiperplazi ya da kanser insidansında azalma temel avantajlardır. Bununla birlikte, sürekli kombine rejimlerde tedavinin ilk birkaç ayındaki ara kanamalar uyumu kritikleştirir (68). Kanama düzensizliği östrojenin düşük dozu ile tedavinin başında minimaldir. Uzun süreli tedavilerde düşük hormon seviyeleri ile yeterli semptom kontrolü sağlanır, kemik, lipid profili ve endometrium korunur. Bir çalışmada Lipid profili tüm düşük doz HT'lerinde azalma göstermiş özellikle NETA grubunda daha çok azalma saptanmıştır, trigliserid seviyesinin artışında ise fark yoktur (69).

Sürekli kombine HT biçimlerinde endometrial atrofi ile amenore oluşur (69). Sürekli kombine HT nin başında (3 – 4 Ay) sıklıkla ara kanama olur (69-71). Eğer tedavinin erken dönemlerinde kanama olursa bu tedaviye uyum ile azaltılabilir (72,73). Bu durum genellikle tedavinin başında düşük doz östrojen + progesteron ile özellikle de

endometriumu koruyan progestin dozu ile azaltılabilir. Düşük doz HT nin sürekli rejimi olan 1 mg 17- β -estradiol + 0,5 mg NETA 1990 yılında piyasaya sürülmüştür.

Estradiol valerat + medroksiprogesteron asetat rejimi, NETA gibi kanamayı önlemede (İlk 3 Ay) az etkilidir. İlk altı ayda, NETA gurubunda daha çok kanama olur. Estradiol valerat + medroksiprogesteron asetat beş ay sonrasında 5 mg MPA dozu ile kanama paterninde değişim yapmamış, estradiol valerat dozu artınca kanama günleri artmıştır. Klimakterik semptomlarda düşük dozun tutarlılığı yetersiz olup doz artışı progestin dozu ile olmalıdır (70,71). Kilo artışı, NETA gurubunda daha çok olup HT - kilo artışı ilişkisi ilginçtir (68,74). Doğal progestin türevleri, örneğin MPA östrojen ile HDL seviyesini arttırır, NETA grubunda ise azaltır. Tüm gruplarda total kolesterol seviyeleri azalır fakat NETA gurubunda daha çok azalır (75). Düşük doz HT nin QOL üzerine etkisi hakkında literatür verisi azdır.

2.4.1 Postmenopozal Hormon Tedavisinde Östrojen

Overdeki granüloza hücreleri, böbrek üstü bezi korteksi, yağ dokusu hücreleri, androstenedion ve testosteronun periferde aromatisasyonu ile östrojen elde edilir. İki tip östrojen vardır (76) :

(a) Doğal Östrojenler: Estradiol (17- β -estradiol, E2), Estron (E1), Estriol (E3): Menstrual siklusun foliküler evresinde östrojenler ovaryum folikülünün teka hücrelerinde, ovulasyondan sonra östrojen ve progesteron korpus luteumun'un granüloza hücrelerinde üretilir. Gebelik süresince de yüksek miktarda östrojen fetoplasental ünite de üretilir.

(b) Sentetik Östrojenler: Dienestrol, Dietilstilbestrol, Benzestrol, Heksestrol, Metestrol, Metallenestril, Klorotrianisen olmak üzeredir.

Estradiol, α 2-globülin (SHBG) ve albümine bağlanır, serbest fraksiyonu fizyolojik olarak aktiftir. Estradiol, karaciğer vb. dokularda estron ve estriol'e dönüşür, safra yolu ile atılır, ilk geçişte eliminasyona uğrar (77). Kızlarda normal gelişim, vajina, uterus, tüpler ve sekonder seks karakterlerinin oluşması, meme bezi kanallarının ve stromanın gelişimi, uzun kemiklerde epifiz plaklarının kapanarak uzamanın durdurulması, aksillar ve pubik bölgelerde kılınma, vücutta yağ dağılımının tipik vücut yapısını kazandırması, belirli bölgelerde cilt pigmentasyonunun gelişmesi, cilt ve kan damarlarının normal gelişimi, paratiroid hormonun kemiklerdeki etkisini antagonize ederek kemik rezorpsiyon hızını

azaltır ancak kemik oluşumunu stimüle etmez, gastrointestinal motiliteyi azaltarak intestinal absorpsiyona etki eder, uterus büyüme ve farklılaşmasına yol açan enzim ve büyüme faktörlerinin stimülasyonunu sağlar. Tiroksin, testosteron, demir, bakır vb.'nin kan dolaşımındaki miktarlarını artırır, HDL(Yüksek dansiteli lipoprotein) seviyesini artırır, LDL(düşük dansiteli lipoprotein)'yi düşürür, plazma kolesterol seviyesini azaltır (66).

Üreme döneminde en önemli östrojen kaynağı overlerdir. Menopozla birlikte serum östrojen düzeyinde düşüş meydana gelir. Özellikle post menopozal dönemde östradiol yapımı azalmıştır, ancak yine belli düzeylerde bulunur. Bu düzeydeki östradiolün en önemli kaynağı adrenal bezden salgılanan testosteron ve östrondur. Östrojen kaynağı androjenlerin periferdeki aromatisasyonu sonucu olmaktadır (20).

Östrojen; fallop tüpleri, uterus, vajen, iç üreme organları–meme gelişimi, labiumların büyümesi, yağ dokusu artışı, kemik yıkımını önlemek, böbrekte Na geri emilimini arttırmak, KC'de protein sentezini arttırmak, boy uzaması, kalça büyümesi, pelvis genişlemesinde etkilidir. Östrojen tedavisi ateş basması, vajinal kuruluk, üriner semptomlar, emosyonel labilite gibi menopozal semptomlarda çok etkin tedavidir (66).

Östrojenin SSS organizasyonunda, gelişmesinde kalıcı ekileri vardır; son zamanlarda birçok korteks bölgesinde östrojen resöptör bölgeleri bulunmuştur (78). Limbik sistem özellikle östrojenden etkilenmektedir. Östrojen özellikle Serotonin üzerinden etkilerini göstermektedir. Menapoz sonrası kuruluk, epidermal incelleme ve dermal elastisite kaybı direkt olarak östrojenle ilişkilendirilmektedir. Östrojen ve progesteron dermal kollajen ve ara madde sentezinde rol oynamaktadır (36).

Kardiovasküler sistem kadın mortalitesinde önemli rol oynar. Kadınlar menopoza kadar kardiovasküler hastalıklardan (KVH) korunsalar dahi bu evrede erkekler ile aynı risk kategorisine sahiptir. 50-59 yaşlarındaki kadınlarda KVH insidansı 30-34 yaşlarındakilerle kıyaslandığında 50 kat daha yüksektir (79). Hatta 65 yaşından sonra erkekleri geçerler. Östrojen LDL'yi azaltıp HDL ve trigliserid düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Östrojen ayrıca lipoprotein A seviyelerini de yükseltmektedir (75).

Östrojen eksikliğinde düzensiz kanamalar, sıcak basması (%70), terleme (%50), ciltte kızarma, nörovejetatif şikâyetlerden baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi, çarpıntı, kuvvetten düşme, psikosomatik şikâyetlerden ise yorgunluk, uykusuzluk, duyarlılık, sinirlilik, depresyon (%10), kilo alma, unutkanlık, disüri, memelerde dolgunluk ve turgorda azalma, kemiklerde: yıkımda artma, kalsiyum kaybı, sırt ve bel ağrıları (Kalça

kırığında %16 ölüm), vajende intermediate ve superfisyel hücrelerde azalma, disparoni, uterus endometrium ve myometrium atrofisi, saçlarda androjen miktarında relatif artma ile erkek tipi kıllanma, koroner arter hastalığı oranlarında hızlı bir artış, lipid profilinde ise HDL'de azalma, LDL kolesterolde artma gözlenir (80). Östrojenin kardioprotektif etkileri, plazma lipid profili ve damar duvarına direkt etkisi anti oksidan etkiler olarak değerlendirilir (75).

Postmenopozal östrojen eksikliği semptomların da tedavi için östrojen + progesteronun sürekli rejimleri, ilk defa 1980 yılında piyasaya sürülmüştür (81). Bir çok çalışma HT'yi destekler (82-84). Bir çalışmada kanama günleri; estradiol valerat + medroksiprogesteron asetat ve estradiol + NETA rejimlerinde karşılaştırılmıştır. Estradiol valerat + medroksiprogesteron asetat (2,5mg) alındığında kanama duyarlılığı artmış, 5 mg alındığında kanama duyarlılığında artış olmamıştır. Tüm doz kombinasyonlarında altı ay sonra, lipid profili üzerinde yararlı etkiler ve klimakterik semptomlarda rahatlatıcı etkiler görülmüştür. Hiperplazi vakası görülmemiş olup endometrial korunma sağlanmıştır. Bir çok kadında estradiol valerat + medroksiprogesteron asetat ve estradiol + NETA karşılaştırıldığında tedaviye uyum oranı % 70 – 86'dır. Sonuç olarak sürekli kombine HT'nin düşük doz kombinasyonları semptomları gidermede genellikle yetersizdir. Eğer daha yüksek Estradiol valerat dozuna semptom kontrolü için gerek duyulursa kanama düzensizliğinden kaçınmak için progestinin daha yüksek dozu (5 mg) ile kombine edilmelidir (81).

2.4.2 Postmenopozal Hormon Tedavisinde Progesteron

Uterusu olan kadınlarda postmenopozal hormon tedavisinde endometriumun korunması açısından kombinasyon tedavisinde diğer bulunması gereken hormon da progesterondur. Progesteronlar iki gruba ayrılır: Doğal Progestinler (Progesteron) : Estrojen, androjen ve adrenokortikal steroidlerin öncü molekülü olup, ovaryumda, testis ve adrenallerde, hamilelik süresince yüksek oranda plasentada sentezlenir. Ovaryumda progesteron primer olarak korpus kuteumda üretilir, Sentetik Progestinler: Hidroksiprogesteron, Medroksiprogesteron, Megestrol, Dimetisteron, Gestoden, Norgestimat, Dezogestrel olmak üzeredir. Progesteron oral absorpsiyonu iyi olup, ilk geçişte elimine edilir, KC'de pregnanediol'e ve glukronik asit konjugatlarına çevrilir, idrarda pregnandiol glukronit olarak atılır (8).

Progesteron; Protein ve lipid metabolizmasına az, karbonhidrat metabolizmasına belirgin etki eder, bazal insülin seviyesini artırır, karaciğerde glukojen depolanmasını hızlandırır, adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını artırır, vücut sıcaklığını hipotalamustaki sıcaklık-düzenleyici merkezi etkileyerek artırır, meme bezlerinde alveolobular gelişimden sorumludur, endometriumun olgunlaşması ve sekretuar değişikliklere neden olur (8).

Beyni hedef alan steroidlerden biri de progesterondur. Progesteron metabolitleri, pregnenolon potent nöro steroidlerdendir. Bu bileşiklerin anksiyotik ve hipnotik etkiler gibi beyin fonksiyonları üzerine belirgin etkileri vardır (85,86). GABA reseptörleri üzerinden etkisini gösterir bu da inhibitör nöro transmitter üzerinden gerçekleşir (87).

2.4.3 Hormon Tedavisinde Doz ve Süre

Kombine HT'de menopozal semptomlar, kanama - lipid profili, kemik belirteçleri üzerine etki yüksek doz HT (2 mg E2 / 1mg NETA) ve düşük doz HT (1mg E2 / 0.5mgNETA) rejimleri ile sağlanabilir. Her iki rejimin karşılaştırıldığı çalışma sonucuna göre; 6 ay süre kullanım ile her iki rejimde de menopozal semptomlarda azalma, kemik rezorbsiyon belirteçleri ve TG-LDL seviyesi doza bağlı azalmıştır. Düşük doz hormon tedavi rejimi; kanama profili, göğüs hassasiyetinde azalma sağlamıştır (88). Düşük doz HT ile yapılan çalışma sonucunda VMS'da anlamlı değişim ancak 6. haftadan itibaren gözlenmiştir. Adet düzeni ve hafıza durumunda değişim saptanmadı. 12. haftadan sonraki değişim ise daha az belirgin olup ve her iki rejim arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Anksiyetede azalma, cinsel problemler ve VMS da düzelmeye HT kullananlarda 12.haftada gözlenmiştir (89).

2.4.4 Hormon Tedavisi ve Kardiovasküler Hastalık İlişkisi

Ovaryan fonksiyonların yokluğunda HT'nin dayanağı sıklıkla progesteron tedavisi ile beraber östrojen tedavisidir. Standart hormon tedavisi, uterusu olanda östrojen ve progesteron, olmayanda ise sadece östrojenden oluşur. Uzun süreli (5 yıl) östrojen ve kombine östrojen-progestin tedavisi kardiovasküler sistem riskleri ve osteoporozun önlenmesinde rutin olarak yer alır. WHI (*Woman's Health Initiative*), östrojenin KVS'de yararının olmadığı ve kombine tedavide de azda olsa risk artışı yaptığını tanımlar. Kombine tedavide meme kanseri, kardiyak hastalık, felç ve VTE riski 5.2 yılda artış

gösterdi, kırık ve kolon Ca riski ise azalma göstermiştir (90). HT nin daha düşük dozları yan etki (göğüs ağrısı, kanama, kilo alımı, irritabilite, yorgunluk) insidansını azaltır, pozitif tedavi etkilerini korur, tedavinin sürekliliği tedavinin ana kaynağı haline gelir (4-7). Bu istenmeyen yan etki ve risklerdeki azalma sağlanması için tedavinin sürekli alımı sağlanmalıdır (4-7,14). Düşük doz biçimlerinde VTE ve felç gibi riskler minimaldir (10,11,13). Yüksek doz östrojen ile semptomlar daha çok azalır fakat VTE, felç risk artışı, kanama, inme gibi yan etkileri insidansında artış olur (12,13).

2.4.5 Hormon Tedavisi ve CRP İlişkisi

HT'nin neden olduğu gelecekteki kardiovasküler olaylardaki risk artışının belirteci inflamatuvar markır olan CRP seviyesinin artışı olabilir (91). CRP bir akut faz reaktanı olup hepatositler tarafından üretilen inflamatuvar yanıt derecesinin göstergesidir. IL-6 ve MCP-1 (*Monosit kemo atraktan protein*) üretimini artırır. İnflamasyon ve koagülasyon ile ilişkili durumlarda yükselen markırdır. CRP, doku faktör ve adezyon moleküllerini artırır, monosit kemotaksisini başlatır, endotel NO sentez ekspresyonu ve aktivitesini azaltır. CRP, Makrofaj ile LDL salınımını arttırarak aterogeneze sebep olabilir (92-93). Doku faktör ekstrinsik koagülasyon yolunu aktive ederek enflamasyon ve tromboza sebep olur (94). Endotel hücrelerinin adezyon moleküllerini eksprese etmesi, ve MCP-1, ET-1 ve IL-6 salgılamaları makrofajların doku faktörü eksprese etmeleri ve TNF(tümör nekroz faktör)- α , IL(inter lökin)-1 salgılamaları, Düz kas hücrelerinin IL-6, MCP-1 salgılaması, PAI(plazminojen aktivatör inhibitör) -1 ekspresyonu ve aktivitesi, LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ile etkileşime girerek kompleman aktivasyonu ve inflamatuvar hücrelerin lipoproteinleri fagositozu, monositlerin arter duvarına girişini, monositlerdeki doku faktör üretimini arttırır, endotelyal vazoreaktiviteyi arttırır, makrofajlarca LDL alımını düzenler. Hücre adezyon molekülünü arttırır, PAI-1 ekspresyonunu indükler, LDL oksidasyonunu tetikler (95).

Serum CRP; inflamatuvar hastalık ve enfeksiyon durumlarında kullanılan bir belirteçtir, serum değeri 3 – 5 mg/lt. arasındadır. KVS hastalıklarında CRP değeri 3 mg/lt altında seyir göstermektedir. Postmenopozal kadınlarda koagülasyon yolunun aktivasyonu doza bağımlıdır, östrojenin 0.3mg ve 0.625mg dozlar koruyucu ancak 1.25mg ve üzeri dozlar koruyucu değildir. 2 yıl için de HT alan kadınların % 59'u ilacı bıraktığı, düşük doz HT ile hasta uyumunun arttığı bildirildi. Düşük doz (CEE(konjuge etinil östradiol) 0.3mg)

ve konvansiyonel doz (CEE 0.625mg) HT ile menopozal semptomlarda, endometrium koruyuculuğu, plazma lipoproteinleri, karbonhidrat metabolizması ve kemik mineral dansitesi üzerine benzer etkilidir. Tedavinin ilk yılı lipidler üzerindeki etki ile KVS hastalık artışı tanımlanmıştır, CRP seviyesi de artış gösterir. Bu sağlıklı kadın ve erkeklerde gelecekteki MI (Myokard infarktüsü), felç riski için güçlü bağımsız bir işaretir. CRP konsantrasyonu, kolesterol fraksiyonlarındaki değişikliklerle ilişkisizdir. Bu çalışmada tibolon doku spesifik steroid olup sağlıklı postmenopozal kadınlarda altı ayda serum CRP artışı yapar. Serum CRP nin HT'deki progestin ile değişmediği ifade edilir. Tibolonun serum CRP artışıdaki etkisi E2+NETA rejimindeki ile benzerdir. Transdermal östrojende CRP seviyesinde artış gözlenmemiş olup, intranasal tedavide CRP seviyesinin artışı hepatik geçiş olmadığından dolayı önemsizdir (9).

2.4.6 Hormon Tedavisinin Yararları ve Zararları

Östrojen veya kombine hormon tedavisi KVS hastalık ve osteoporozun önlenmesinde etkindir, *WHI*; östrojenin KVS hastalığının önlenmesinde yararlı olmadığı fakat kombine tedavide küçük bir risk artışı yaptığını göstermiştir. Tedavi ile kırık ve kolon kanseri riski azalmış, VTE, felç, meme kanseri, KVS hastalık riski artmıştır (96). Hormon tedavisinde osteoporotik kırık riskinde azalma, venöz tromboembolizm ve inme riskinde ise artış olur (97). Kombine tedavide kalp hastalığı ve meme kanseri riski artış gösterir. Tek konjuge östrojen ile 6.8 yıllık takip sonrası KVS hastalık insidansı değişmemiştir (96). İskemi ve hemorajik inme insidansı artar, VTE- meme kanseri riski artar, kalça-vertebra-elbileği kırıkları azalır, kolon kanseri riski azalır, over-endometium kanseri riski etkilenmez, kognitif fonksiyonlarda fark yok, safra kese hastalığı artar, sıcak basması-vajinal kuruluk, eklem ağrıları ve yorgunluk semptomları hormon tedavisi ile azalır (96). ET nin yararları; osteoporozu-kardiyovasküler hastalığı önler, semptomları kontrol eder fakat hasta uyumu sınırlıdır (98).

HT'de steroidlerin en düşük etki dozu (0.625 ng CE + 2.5mg MPA) ile *WHI* de risk-yarar oranı negatif olarak değerlendirildi. Yüksek doz preparatlarda görülen meme hassasiyeti ve bacak ağrısı düşük doz HT de daha az görülmüştür. Sıcak basmasında ise %60-70 azalma (standart dozda %80-90) bildirilmiştir. Yan etkilerden baş, karın ve göğüs ağrısı plasebo ile benzer sonuç vermiştir (99).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

29.06.2007 tarih 2007/25 sayılı KTÜ Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulunun onayı ile 01.08.2007 - 01.08.2008 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Menopoz Polikliniğinde menopoz tanısı almış ve menopozal semptomlar nedeni ile hormon tedavisi planlanan 45 doğal menopoz olgusu araştırma kapsamına alındı.

3.2. Olgu Seçimi

Araştırma süresince kliniğimiz menopoz ünitesine menopozal semptomlar nedeni ile hormon tedavisi plananan toplam 110 olgu araştırmaya kabul edilme ve edilmeme kriterleri açısından değerlendirildi.

Araştırmaya kabul edilme kriterleri: (a) Araştırmaya katılma için onam'ı kabul edip formu imzalama; (b) 45-55 yaş arası postmenopozal kadınlar; (c) Son 6 aydır adet görmeme; (d) Hormon sonuçları menopoz ile uyumlu (FSH>20 mIU/mL, E2<20 mIU/mL) ve vazomotor ve/ya menopozal semptom (orta ve ciddi derecede) varlığı; (e) Herhangi bir sistemik hastalığı (DM, HT, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı) ya da son 2 hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon hastalığı olmama; (f) En az 2 aydır herhangi bir hormon tedavisi ya da ilaç almama; (g) Rutin menopoz değerlendirmesinde hormon tedavisi için herhangi bir kontrendikasyon içermeme; (h) Hormon tedavisi alma konusunda istekli olma; (i) Sigara kullanmama.

Araştırmaya kabul edilmeme ve çıkarma kriterleri: (a) Herhangi bir sistemik hastalık (DM, HT, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı) varlığı (n=12); (b) Sigara kullanma (n=13, ek olarak 9 olguda hem sistemik hastalık hem de sigara kullanım öyküsü mevcuttu); (c) Hormon tedavisi açısından kontrendikasyon içermeme (n=11 olguda nedeni belirlenmemiş vaginal kanama vardı); (d) Takiplere gelememe (n=8); (e) Üç aylık hormon tedavisini tamamlayamama (n=9); (f) Hormon tedavisi sırasında vaginal kanama nedeni ile hormon tedavisini bırakma (n=12).

Araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan olgular bu prospektif kohort araştırma kapsamında değerlendirildi. Her olguda menopoz öncesi değerlendirme yapılan rutin testlerin (Genel fizik muayene, Meme muayenesi, Pelvik Muayene, Serviko-vaginal

smear, Tam kan sayımı, Hormon düzeyleri (FSH, E2), Karaciğer – Böbrek Fonksiyon testleri, Pelvik Ultrasonografi, Mammografi, Kemik Mineral Dansitometresi) sonuçları hormon tedavisi açısından uygun bulduktan sonra olgulardan kan serumunda CRP çalışabilmek için 8 saatlik açlıktan sonra sabah 08.00-09.00 civarında heparinsiz biyokimya tüpüne 5 cc kan alındı. Aynı gün olguların vazomotor semptom ciddiyeti derecelendirilmesi Blatt- Kupperman indeksine (tablo 3.1, (100)) göre yapıldı. Blatt-Kupperman indeks değerlendirmesinde hastaya tablo 3.1’de belirtilen semptomların şiddetini yok (Katsayı 0), hafif (Katsayı 1), orta (Katsayı 2), şiddetli (Katsayı 3) olarak değerlendirilip hesaplama yapıldı.

Hayat kalitesi değerlendirilmesi Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (Menopause-Specific Quality of Life questionnaire (MENQOL), (tablo 3.2, (101))’nin türkçe tercümesine göre hazırlanan anket ile yapıldı. Blatt- Kupperman indeks değerlendirmesinde vazomotor semptomlar hafif, orta, şiddetli olarak değerlendirilip hesaplama yapıldı. MENQOL anket formunda ilgili semptomunu olguların 0’dan 6’ya kadar derecelendirmesi istendi.

Tablo 3.1 : Blatt- Kupperman indeksi (100).

Semptomlar	Örnek		
	Faktör	Şiddeti	Sayısal Dönüştürücü Faktör X Şiddet
Ateş basması	4	M	8
Uyuşma Hissi	2	+	6
Uykusuzluk	2	+	6
Sinirlilik	2	M	4
Melankoli (Depresyon)	1	+	3
Baş Dönmesi	1	S	1
Halsizlik	1	S	1
Artralji, Miyalji	1	M	2
Baş Ağrısı	1	S	1
Çarpıntı	1	+	3
Karıncalanma	1	0	0
Menopozal indeks			35

S; Hafif, M; Orta, +; Şiddetli dereceyi tanımlamaktadır.

Tablo 3.2 : Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (101).

1. VAZOMOTOR SEMPTOMLAR									
ATEŞ BASMASI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
GECE TERLEMELERİ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
TERLEME	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
2. PSİKOSOSYAL SEMPTOMLAR									
YAŞAMINDA HOŞNUTSUZ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
SİNİRLİLİK VE ANKSİYETE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
HAFIZA ZAYIFLIĞI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
BAŞARIDA AZALMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
DEPRESİF DURUM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
İNSANLARDAN UZAKLAŞMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
TEK OLMAYI İSTEME	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
3. FİZİKSEL SEMPTOMLAR									
GAZ SANCISI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
KAS-EKLEM AĞRISI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
YORGUNLUK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
UYUMADA ZORLUK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
ENSE-BAŞ AĞRISI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
FİZİKSEL GÜÇTE AZALMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
DAYANIKSIZLIK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
ENERJİ AZALMASI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6
DERİDE KURULUK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6

KİLO ARTIŞI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	
YÜZDE KILLANMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	
DERİ TONUSU, GÖRÜNTÜSÜNDE DEĞİŞİKLİK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	
ŞİŞKİNLİK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	
SIRT AĞRISI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	
SIK İDRARA ÇIKMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	
ÖKSÜRME İLE İDRAR KAÇIRMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	
GÖĞÜS HASSASİYETİ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	
VAJİNAL KANAMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	
BACAK KRAMP-AĞRI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	

4. SEKSÜEL SEMPTOMLAR

SEKSÜEL İSTEK AZALIŞI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	
VAJİNAL KURULUK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	evet	0	1	2	3	4	5	6	

Bazal CRP için kan alımı, Blatt- Kupperman indeks ve MENQOL anket değerlendirilmesi yapılan olgulara 1.03 mg. (1 mg Estradiol'e karşılık) Östradiol hemihidrat ve 0.5 mg. Noretindron asetat içeren preparat (*Activelle^R*, günde 1 tablet oral, Novonordisk, İstanbul) hastaya üç aylık tedavi reçete edildi.

Üç aylık kesintisiz hormon tedavisini tamamlayan olgular tedavinin bitimini takiben (10 gün içinde) tekrar görüldü. Kan serumunda CRP çalışabilmek için 8 saatlik açlıktan sonra sabah 08.00-09.00 civarında heparinsiz biyokimya tüpüne tekrar 5 cc kan alındı. Aynı gün olguların vazomotor semptom ciddiyeti derecelendirilmesi Blatt-Kupperman indeksine hayat kalitesi değerlendirilmesi Menopoz – Özel Hayat Kalitesi Anketine göre yapıldı.

3.3. Diğer Bilgiler

Araştırma Bölgesi: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Menopoz Polikliniği, Trabzon, Türkiye.

Araştırma Tipi: Prospektif kohort çalışma.

Araştırma Grubu: 01.08.2007 - 01.08.2008, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Menopoz Poliklinik Ünitesine başvuran tüm olgular.

Araştırma Grubu Büyüklüğü: HT tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirilen toplam 45 olgu

Bağımlı-Bağımsız Değişken: Bağımlı değişken serum CRP düzeyi (mg/dL), Blatt-Kupperman indeksi, MENQOL anket skoru. Bağımsız değişkenler: kadın yaşı, gravida, parite, vucüt kitle indeksi.

Veri Kaynakları: Anket, serum CRP değeri.

Araştırma Süresi: 1 yıl.

İstatistiksel Yöntemler: Tüm veriler SPSS 10.0 paket programında kodlanarak girildi. Student-t test, Ki-kare testi, Mann Whitney-U testi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. Her iki tedavi grubundaki veriler birbiri ile karşılaştırıldı. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırma grubunun bazı demografik ve klinik faktörlerine göre dağılımı tablo 4.1'de verilmiştir.

4. BULGULAR

Kliniğimiz menopoz ünitesinde vazomotor semptomlar nedeni ile düşük doz hormon tedavisi verilen olgulara ait genel klinik özellikler Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1:Araştırma grubuna ait genel klinik özellikler (Ortalamalar \pm standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.)

Toplam olgu sayısı	45
Ortalama yaş (yıl)	49.09 \pm 3.18 (45-55)
Ortalama kilo (kg.)	61.94 \pm 6.11 (50-72)
Ortalama vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24.78 \pm 2.26 (21-30)
Ortalama gravida (no.)	4.62 \pm 2.19 (0-10)
Ortalama parite (no.)	3.11 \pm 1.23 (0-5)
Ortalama abortus (no.)	0.71 \pm 0.84 (0-3)
Ortalama yaşayan (no.)	3.00 \pm 1.36 (0-5)
Ortalama menopoz süresi (yıl)	2.33 \pm 2.05 (0.5-8)
Başvuru şikayeti (%)	
Ateş basması	31 (68.9)
Vajinal kuruluk + Ateş basması	4 (% 8.9)
Sinirlilik + Ateş basması	3 (% 6.6)
Uyku bozukluğu + Ateş basması	2 (% 4.4)
Üriner şikayetler + Ateş basması	5 (% 11.0)
Eğitim durumu (%)	
Yok	3 (% 6.7)
İlkokul	37 (% 82.2)
Ortaokul	1 (% 2.2)
Lise	3 (% 6.7)
Üniversite	1 (% 2.2)
Meslek (%)	
Ev hanımı	38 (% 84.4)
Öğretmen	1 (% 2.2)
Memur	4 (% 8.9)
Diğer (Teknisyen vs.)	2 (% 4.4)

Araştırma grubunda ortalama menopoz yaşı 49.09 ± 3.18 olarak bulunmuş olup olguların çoğu ilkokul mezunu (%82,2) olup, çoğunun mesleği ev hanımı (%84,4) olarak saptanmıştır.

Araştırma grubunda tedavi öncesi genel laboratuvar bulguları Tablo 4.2’te verilmiştir.

Tablo 4.2 :Araştırma grubuna tedavi öncesi genel laboratuvar bulguları (Ortalamalar \pm standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.)

Toplam olgu sayısı	45
Ortalama serum FSH (mIU/mL)	46.72 \pm 23.00 (21-90)
Ortalama serum LH (mIU/mL)	29.00 \pm 18.97 (13-74)
Ortalama serum E2 (pg/mL)	13.60 \pm 3.00 (8-19)
Ortalama Beyaz küre sayısı (sayı/mL)	6792 \pm 1588 (3900-9900)
Ortalama CRP düzeyi (mg/dL)	0.328 \pm 0.216 (0.04-1.00)

Araştırma grubunda tedavi öncesi tam kan sayımında ortalama beyaz küre sayısı ortalama 6792 ± 1588 sayı/mL, ortalama serum CRP düzeyi ise 0.328 ± 0.216 mg/dL olarak bulunmuştur.

Araştırma grubunda semptomaya dayalı Blatt- Kupperman indeksi skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması Tablo 4.3’te verilmiştir.

Tablo 4.3 :Araştırma grubunda semptomaya dayalı Blatt- Kupperman indeksi skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması (Ortalamalar \pm standart sapma değerleri verilmiştir.)

Semptomlar	Semptom skoru		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Ateş basması	9.94 \pm 2.77	5.51 \pm 2.18	<0.001
Uyuşma Hissi	3.39 \pm 1.37	1.51 \pm 1.28	<0.001
Uykusuzluk	3.79 \pm 1.54	2.48 \pm 0.87	<0.001
Sinirlilik	3.48 \pm 1.27	1.69 \pm 1.28	<0.001
Melankoli (Depresyon)	1.47 \pm 0.56	1.05 \pm 0.57	<0.001
Baş Dönmesi	1.93 \pm 0.74	1.36 \pm 0.49	<0.001
Halsizlik	1.56 \pm 0.59	1.08 \pm 0.35	<0.001
Artralji, Miyalji	3.39 \pm 1.37	1.51 \pm 1.28	<0.001
Baş Ağrısı	1.77 \pm 0.69	1.20 \pm 0.41	<0.001
Çarpıntı	2.48 \pm 0.69	1.38 \pm 0.54	<0.001
Karıncaalanma	1.56 \pm 0.72	1.31 \pm 0.47	<0.001

Araştırma grubunda Blatt- Kupperman semptom skorları 3 aylık düşük doz hormon tedavisi sonrasında istatistiksel anlamlı olarak düşmüştür (Tablo 4.3).

Araştırma grubunda Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (MENQOL) semptom skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması Tablo 4.4’te verilmiştir.

Tablo 4.4 : Araştırma grubunda Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (MENQOL) semptom skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması (Ortalamalar ± standart değerleri verilmiştir.)

SEMPTOMLAR	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
1. VAZOMOTOR SEMPTOMLAR			
Ateş basması	4.62 ± 5.13	1.84 ± 1.36	0.001
Gece terlemeleri	3.57 ± 2.02	1.89 ± 1.45	<0.001
Terleme	3.82 ± 1.81	2.04 ± 1.33	<0.001
2. PSİKOSOSYAL SEMPTOMLAR			
Yaşamında hoşnutsuz	1.90 ± 1.44	1.09 ± 1.03	<0.001
Sinirlilik ve anksiyete	2.78 ± 1.38	1.60 ± 0.94	<0.001
Hafıza zayıflığı	2.39 ± 0.69	1.27 ± 1.09	<0.001
Başarıda azalma	2.07 ± 1.37	1.22 ± 1.08	<0.001
Depresif durum	2.16 ± 1.31	1.27 ± 1.02	<0.001
İnsanlardan uzaklaşma	1.88 ± 1.68	1.00 ± 0.88	<0.001
Tek olmayı isteme	1.83 ± 1.63	1.07 ± 0.97	<0.001
3. FİZİKSEL SEMPTOMLAR			
Gaz sancısı	1.75 ± 1.67	0.97 ± 1.07	<0.001
Kas-eklem ağrısı	2.80 ± 1.73	1.64 ± 1.32	<0.001
Yorgunluk	3.00 ± 1.28	1.68 ± 1.12	<0.001
Uyumada zorluk	2.59 ± 1.90	1.38 ± 1.12	<0.001
Ense-baş ağrısı	2.47 ± 1.53	1.33 ± 1.05	<0.001
Fiziksel güçte azalma	2.29 ± 1.21	1.42 ± 0.78	<0.001
Dayanıksızlık	2.35 ± 1.23	1.40 ± 0.91	<0.001
Enerji azalması	2.31 ± 1.16	1.33 ± 0.88	<0.001
Deride kuruluk	1.00 ± 1.60	0.70 ± 1.02	0.038
Kilo artışı	1.00 ± 1.65	0.27 ± 0.59	0.002
Yüzde kılınma	0.45 ± 0.98	0.18 ± 0.46	0.86
Deri tonusu, görüntüsünde değişiklik	0.94 ± 1.31	0.58 ± 0.97	0.007
Şişkinlik	1.67 ± 1.69	0.98 ± 1.29	<0.001
Sırt ağrısı	2.16 ± 1.57	1.18 ± 1.24	<0.001
Sık idrara çıkma	2.44 ± 1.73	1.67 ± 1.28	<0.001
Öksürme ile idrar kaçırma	2.00 ± 2.04	1.51 ± 1.62	<0.001
Göğüs hassasiyeti	1.16 ± 1.64	0.66 ± 1.22	0.001
Vajinal kanama	-	1.00 ± 0.00	-
Bacak kramp-ağrı	2.24 ± 1.52	1.29 ± 1.14	<0.001
4. SEKSÜEL SEMPTOMLAR			
Seksüel istek azalışı	4.49 ± 1.82	3.38 ± 1.47	<0.001
Vajinal kuruluk	2.52 ± 1.89	1.78 ± 1.60	<0.001

Araştırma grubunda Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (MENQOL) semptom skorları 3 aylık düşük doz hormon tedavisi sonrasında istatistiksel anlamlı olarak düşmüştür (Tablo 4.4).

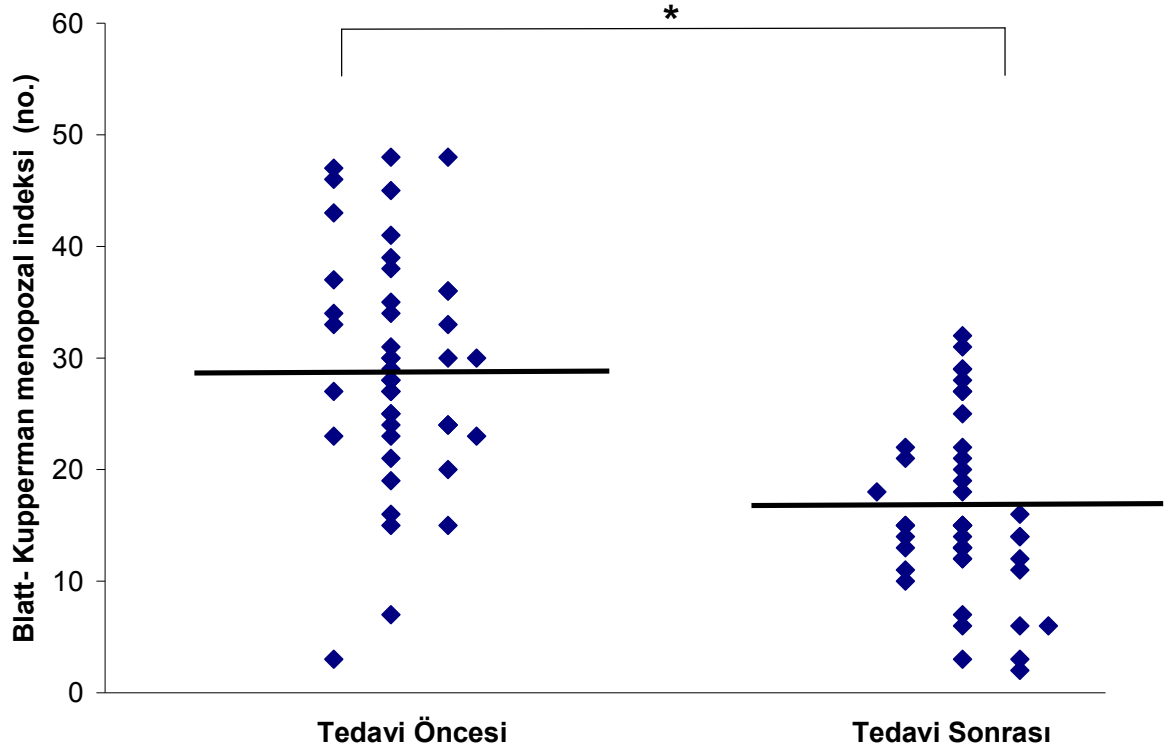
Araştırma grubunda Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (MENQOL) semptom grup toplam skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5 : Araştırma grubunda Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (MENQOL) semptom grup toplam skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması (Ortalamalar \pm standart değerleri verilmiştir.)

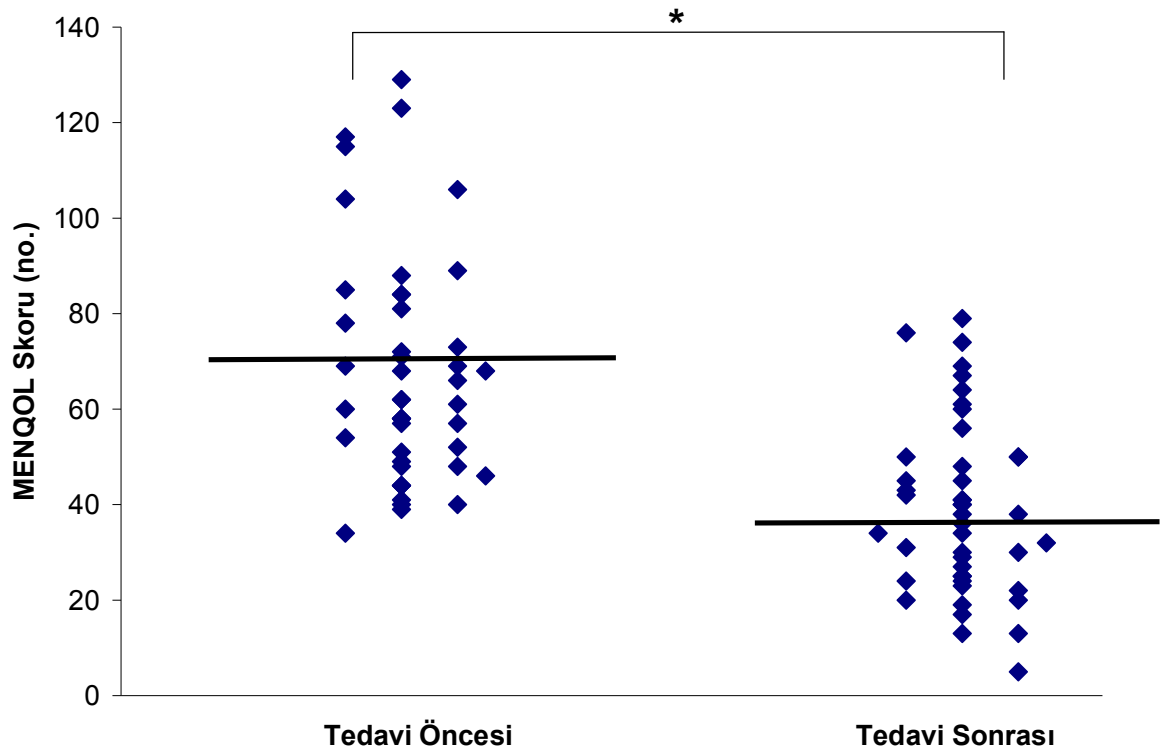
TOPLAM SEMPTOM SKORLARI	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
VAZOMOTOR SEMPTOMLAR	12.02 \pm 6.27	5.78 \pm 3.96	<0.001
PSİKOSOSYAL SEMPTOMLAR	14.80 \pm 6.97	8.27 \pm 4.59	<0.001
FİZİKSEL SEMPTOMLAR	39.97 \pm 14.84	19.12 \pm 10.22	<0.001
SEKSÜEL SEMPTOMLAR	6.89 \pm 3.30	5.71 \pm 5.51	0.120

Araştırma grubunda Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (MENQOL) toplam vazomotor, psikososyal, fiziksel semptom skorları 3 aylık düşük doz hormon tedavisi sonrasında istatistiksel anlamlı olarak düşmüştür (Tablo 4.5).

Araştırma grubunda toplam Blatt- Kupperman indeksi (Grafik 4.1) ve Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (MENQOL) (Grafik 4.2) toplam skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması grafik'de verilmiştir. Buna göre; toplam Blatt- Kupperman menopoz indeksi 3 aylık düşük doz hormon tedavisi sonrasında 29.35 \pm 10.24 değerinden, 15.93 \pm 7.63 değerine düşmüştür ($p < 0.001$) aynı şekilde toplam MENQOL skoru 3 aylık düşük doz hormon tedavisi sonrasında 67.69 \pm 23.93 değerinden, 38.89 \pm 18.06 değerine düşmüştür ($p < 0.001$).



Grafik 4.1: Araştırma grubunda toplam Blatt- Kupperman menopozal indeksi skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması (Ortalamalar \pm standart değerleri verilmiştir. * $p < 0.001$).



Grafik 4.2: Araştırma grubunda Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (MENQOL) toplam skorlarının tedavi öncesi duruma göre karşılaştırılması (Ortalamalar \pm standart değerleri verilmiştir. * $p < 0.001$)

Araştırma grubunda tedavi öncesi ve sonrasında tam kan sayımı beyaz küre düzeyleri (6915 ± 2444 vs. 7139 ± 1869 sayı/ml, $p=0.535$) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde serum CRP düzeylerinde (0.3278 ± 0.2164 vs. 0.3140 ± 0.2103 mg/dL, $p=0.708$) de 3 aylık düşük doz hormon tedavisi sonrasında önceki duruma göre istatistiksel anlamlı değişim saptanmamıştır.

Üç aylık düşük doz hormon tedavisi sırasında sadece 8 olguda (%17.8) birkaç gün süren damlama tarzında vaginal kanama şikayeti oldu. Bu olgularda tekrar değerlendirme sürecinde yapılan pelvik muayene, transvaginal ultrasonografi ve endometrial biyopside patolojik bulgu saptanmadı. Sadece bir olguda (%2.2) üç aylık tedavi sonrası da kanama devam etmesi nedeni ile hastanın ek olarak pelvik organ prolapsusu semptom ve bulgularının olması nedeni ile vaginal histerektomi yapıldı. Bunun dışında 1 olguda (%2.2) tedavi sonrasında 3. ayda memede kist saptandı. Değerlendirme sonrasında kistin benign natürde olduğunun gösterilmesine rağmen hasta hormon tedavisini kesti.

5. TARTIŞMA

Menstrual periyotların tamamlanması olarak bilinen menopoza ortalama 51.4 yaş civarında başlar (4). Genetik olarak ovarien foliküllerin programlanmış kaybına sekonder olarak oluşur. Ortalama menopoza yaşı yaklaşık 51 yaş olup kadınların % 5'i için geç menopoza 55 yaş üzerinde ve % 5 'inde görülen erken menopoza dönemi ise 40 ila 45 yaş arasında görülür (5,6). Bu tez çalışmasında da ortalama yaş menopoza yaşı 49 olarak bulunmuştur.

Menopozdaki kadının sağlık yönetimi, sadece biyolojik değişimlerin tedavisi ile sınırlı kalmamalı, yaşam kalitesini iyileştirmek asıl hedef olmalıdır. Kadın hayatının önemli bir dönüm noktası olan menopozda erken dönemde ateş basması başta olmak üzere, terleme, anksiyete, uykusuzluk, konsantrasyon kaybı, osteoporozla bağlı gelişen kırıklar, libido kaybı gibi semptomları önlemek için dünyada bir çok hastada HT uygulanmaktadır. Bugün HT kullanımının bireyin hem fiziksel hem de psikoseksüel fonksiyonları açısından iyilik halinde olması anlamına gelen sağlık yaşam kalitesini artırdığını savunan birçok çalışma bulunmaktadır (102). Bu çalışmalarda HT almayan kadınların günlük hayat aktivitelerinde daha çok problem yaşadıkları ve bu hasta grubunda anksiyetenin %40 oranında arttığı, % 52 oranında cinsel problemler yaşandığı ve vazomotor semptomların iki kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (102). Aşırı sıcak basmaları yaşayan kadınlarda hormon tedavisinin semptomatik tedavi ile karşılaştırıldığında belirgin üstünlük gösterdiği belirtilmiştir (103).

Farklı tedavilerin olası yararları ve menopozun etkisinde kapsamlı gözlem sağlamak için yaşam kalitesi değerlendirmesi esansiyel bir komponent olabilir. Bunun sonucunda postmenopozal yaşam kalite değerlendirmesinde farklı skalalar kullanılmıştır. Skalaların başarı oranı tüm skalalar için yüksektir (% 83-100). Özellikle vazomotor semptomlar ve seksüel davranışlar üzerindeki skala karşılaştırması paralel sonuçlar ortaya çıkarır (105). Bu tez çalışmasında ise bu parametrelerde özellikle VM semptomlarda bariz düzelme var iken seksüel semptomlarda bir düzelme olduğu gösterilemedi.

Ancak düşük doz HT'nin QOL üzerine etkisi hakkında bilgi azdır. Noretindron asetat ve etinil estradiol'ün postmenopozal kadınlarda vazomotor semptomlara etkisi vardır. Sürekli HT kullanan (uterusu olan), postmenopozal kadınlarda semptomlar azalmıştır. Farklı doz kombinasyonları ile minimal etkin doz sağlanması amacıyla tedaviye

cevap doz ile ilişkilendirilmiştir (104). Bu tez çalışmasında düşük doz HT (1mg E2 hemihidrat + 0.5mg NETA) kullanılmasına rağmen ortalama 49 yaşta uterusu olan postmenopozal kadınlarda menopozal semptomlar açısından bariz düzelme kaydedilmiştir.

Sağlık yaşam kalitesinde iyi olma hali yalnız östrojen eksikliğine bağlı biyolojik değişikliklerden değil, sosyoekonomik, kültürel ve kişisel faktörlerden de kaynaklanmaktadır (102). Düşük eğitim seviyesi, düşük sosyoekonomik durum ve kronik hastalıklar sağlık yaşam kalitesini azaltmaktadır (102). Aynı veya farklı kültürdeki insanlarda menopoz farklı semptomlara sebep olur ve menopozal semptomların kültürel etkiler, fiziksel sebepler ve kişiye bağlı olarak etkilenebileceği bildirildi. İş durumunun ilk, ikinci olarak fazla çocuk sahibi olma ve eğitiminin az olması MENQOL'ini olumsuz etkilediği görüldü (57). Bu çalışmadaki değerlendirmede Blatt Kupperman indeksi MENQOL skorlaması ile semptomlar daha geniş anlaşılır şekilde değerlendirmeye alındı, semptomları olan kadınların %82'sinin ilkokul mezunu, %84'ünün de ev hanımı olduğu saptandı.

Sıcak basması, Birleşmiş Devletler'de menopozal kadınların % 75'inde oluşur. Bununla birlikte gözlemlenen *Swan ve ark.*'nin çalışmasında postmenopozal dönemdeki kadınların % 20 sinde sıcak basması rapor edilmiştir (106). Tedavi almayan birçok kadında sıcak basması birkaç yıl içinde kendiliğinden yok olur (107). *WHI ve HERS* çalışmasında konjuge östrojen ve 17 β -Estradiol rejiminde sıcak basması tedavisi eşit etkinliktedir (108). Vazomotor semptomlardan sıcak basması olan postmenopozal kadınlarda yaşam kalitesinin etkilenmesinde temel etkili hormon östrojendir (109). Bu çalışmada da tedavi başladığı gibi semptomlarda azalma gözlenmiştir.

Estradiolün 0,5 mg ve 1 mg lık oral dozlarının klimakterik semptomların düzeltilmesi açısından farkı yoktur. Hatta 0,5 mg lik dozu daha iyi tolere edilir (110). Menopozal periyotta verilen östrojen tedavisinin ateş basması, anksiyete, yorgunluk, depresyonu azalttığı kendini iyi hissetmeyi artırdığı kognitif fonksiyonlarda ve uykuda düzelme sağlamadığı gösterilmiştir (111,112). Bu çalışma ile progesteron seçiminin HT de uyku bozukluklarına etkisi açısından önemli olduğu gösterildi. Her iki tedavi grubunda sıcak basmaları benzer şekilde düzeldi. 0.3 mg CE(konjuge östrojen)+P(mikronize progesteron) grubunda ise 0.3 mg CE(konjuge östrojen) 2.5 mg MPA(medroksi progesteron asetat) grubuna göre uyku bozukluğu daha iyi düzeldi(51). Bu tez

çalışmasında çalışma grubumuzdaki E2 + NETA ile fiziksel semptomlarda düzelme sağlandı.

Menopozda cinsel isteğin azaldığı (113), cinsel ilişki ve orgazm sayısının düştüğü (113), vajinal kuruluğun arttığı ve buna bağlı olarak cinsel ilişki sırasında ağrının fazla olduğu bilinmektedir (114). Bu çalışmada seksüel semptomlarda tedavi sonrası düzelme sağlanamadı.

Menopozda klimakterik semptomları olan ve olmayan kadınlarda östrojen tedavisi ile depresyon ve ruh hali düzelir (115). Bu tez çalışmasında semptom skorlarında azalma saptanması bu literatür bilgisini desteklemektedir.

Postmenopozal kadınlarda ön kol kırıklarında genellikle denge problemi majör rol oynar. Bazı çalışmalarda östrojen tedavisi ile denge gelişir ve düşmeye eğilim azalır (116). Plasebo ile östrojen + progesteron karşılaştırılınca kalça kırığı, vertebra, el bileği kırıkları azalır (117).

Konjuge Östrojen ile düşük doz medroksiprogesteron rejiminde endometrial hiperplazi riski düşüktür. Bu tedavide altı ay sonra % 60 – 75 amenore olur (118). Oral mikronize progesteron, medroksi progesteron asetat hiperplaziyi aynı derecede azaltır (119). *WHI*'a göre plasebo ile östrojen ve progesteronun düşük doz tedavileri karşılaştırılınca 4 yıllık bir süreçte yapılan çalışmada endometrium kanseri riskinde artış gözlenmedi (120).

Tedavi sürecindeki ara kanamalar bu tez çalışmasında olduğu gibi tedaviye uyumu bozdu, bu nedenle ara kanamalardan kaçınılması için de çeşitli dozlarda HT'ne ihtiyaç vardır (81-84). Bir çalışmada estradiol valerat + medroksiprogesteron asetat ve estradiol + NETA karşılaştırıldığında tedaviye devamlılık oranı % 70 – 86 olarak saptanmıştır(81). Sonuç olarak sürekli kombine HT nin düşük doz kombinasyonları semptomlarda genellikle yetersizdir ve ara kanamalardan kaçınılır, kanama düzensizliğinden kaçınmak için bu tez çalışmasında olduğu gibi progestinin daha yüksek dozu (5 mg) ile kombine edilmelidir. Bununla birlikte, sürekli kombine rejimlerde tedavinin ilk birkaç ayındaki ara kanamalar uyumu kritikleştirilebilir (68). Tedavinin kullanım sıklığındaki düzensizlik; vajinal kanama, alım ihtiyacı olmamak, meme-uterin kanser korkusu, yan etkilerden memede hassasiyet yorgunluk ve kilo artışı ile olur (113). Kanama düzensizliği östrojenin düşük dozu ile tedavinin başında minimaldir. NETA'da kanamaya bağlı ara verme durumları olmuştur. Bu

tez çalışmasında da 8 olguda vajinal kanama, 1 olguda memede kist gözlemlendi değerlendirilmelerde herhangi bir patolojiye rastlanmamasına rağmen hastalar tedaviye devam etmedi.

Uzun süreli tedavilerde düşük hormon seviyelerine azaltılarak semptom kontrolü, endometrium güvenliği, kemik, lipid profilinde düzelme sağlanır. Lipid profili tüm düşük doz HT de azalma göstermiş özellikle NETA grubunda daha çok azalma saptanmıştır, trigliserid seviyesinin artışın da ise fark yoktur (75). Postmenopozal kadınlarda daha düşük doz kombinasyonları HT amaçlı kullanılabilir.

Postmenopozal HT'nin ileride KVS riskinde artış ile ilişkilendirilen inflamatuvar markır olan CRP yi arttırabildiğine dair hipotezler sınırlıdır (121). Östrojen ile östrojen + progestin kullanımında CRP seviyeleri açısından fark gözlenmedi (122). Estradiol valerat+ Levonorgestel ve estradiol valerat + NETA sürekli kombinasyonları; CRP konsantrasyonlarında artış yapar, bu konsantrasyonlar östrojen fazı sırasında artış göstermesine rağmen progestin alımıyla sabit düzeyde kalır (123). Oral östrojen alımı ile ilk geçiş etkisine bağlı gen düzeninde direkt etkisinden dolayı serum CRP seviyesi, düşük doz HT ile daha az etkilenir. Bazı HT rejimleri CRP yi hızlıca artırır (124,125). CRP'nin artış konsantrasyonu CEE miktarı ile ilişkilidir (98), diğer östrojenlerin tamamında da benzer etki vardır (126).Bu tez çalışmasında CRP ve beyaz küre değerlendirmesinde düşük doz HT kullanımı ile anlamlı farklılık gözlenmedi.

HT kısa dönemde vazomotor, psikolojik ve ürolojik şikayetlerde düzelme sağlar. Uzun dönemde ise kalça ve vertebral kırıkları önleyebilir. NETA + EE, CEE + MPA rejimine göre kanamaya daha az sebep olur çünkü endometrial proliferasyonu engeller. Böylece kompliansı da arttırmış olur (127).

Düşük doz HT alan postmenopozal kadınlardaki menopozal semptomlar açısından sıcak basması % 61 azalma (4 hafta) gösterirken % 90'ın da amenore görülmekte ve endometrial hiperplazi gözlenmemektedir. Sürekli östrojen + progesteron tedavisi alan kadınlarda altı aydan fazla süre sonunda % 50 – 94 oranında amenore gelişir (128). Düşük doz HT, klimakterik semptomları olan ve olmayanlarda kullanılabilir. Bu tedavi postmenopozal kadınlardaki fiziksel ve psikolojik süreçlerini gün ve gün korur (129,130).

Bu çalışmada menopoz polikliniğine başvurup çalışmaya alınan hastaların klimakterik semptomları olmasından dolayı hormon tedavisini özellikle düşük doz HT ile kendilerini daha güvende hissederek tercih ettikleri gözlemlendi. Bu çalışmadaki olgu

sayısının en az 100 olması planlanmıştı. Ancak 2002-2003 JAMA dergisinde yayınlanan *WHI* çalışması sonucunda HT alan grupta vajinal kanama ile birlikte endometrium kanseri(sadece östrojen kullanımında), meme kanserinde azda olsa (10000 kadında 8 meme Ca /yıl) artış bildirilmesi nedeni ile tedaviye başlanamadı ya da tedavi sırasında vajinal kanama, meme kisti olması nedeni ile yapılan değerlendirmeler sonucu patolojik bir duruma rastlanmamasına rağmen tedaviye devam edilemedi. Bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı noktası olgu sayısının azlığıdır.

Tez çalışmamdaki bulgular neticesinde tüm HT çeşitleri ve biyokimyasal etkileri göz önüne alınarak yarar ve riskleride tartılıp sonuçta yaşam kalitesi açısından olumlu yönden benzer sonuçları olan düşük doz HT'nin güvenli bir tedavi olduğu ve kontrendikasyonu olmayan olgularda konvansiyonel doz içeren preparatlar yerine reçete edilebileceği sonucuna varılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Menopozda sağlıklı yaşam kalitesi son derece önemli bir kavramdır.
- MENQOL, fiziksel, fonksiyonel, ruhsal, sosyal ve zihinsel değişiklikleri içerir, bunda skorlama sisteminin iyi bir şekilde yapılarak değerlendirilmesini gerektirir.
- Postmenopozal kadında DDHT, menopozal semptomların tedavisi için iyi bir alternatiftir.
- DDHT kullanımı ile, yüksek doz preparatların yan etkilerinden koruyarak sonuçta MENQOL indeksinde benzer sonuçlar elde edilebilir.
- DDHT ile serum CRP seviyesini etkilememektedir.
- Postmenopozal olgularda düşük doz kombine östradiol ve noretindron asetat içeren hormon tedavisinin serum CRP düzeyi ve hayat kalitesi üzerine etkinliğini değerlendirmek ve bu tez çalışmasının sonuçlarını desteklemek için daha geniş serili araştırmalara gereksinim vardır.

7. ÖZET

DOĞAL MENOPOZ OLGULARINDA DÜŞÜK DOZ KOMBİNE ÖSTRADIOL VE NORETİNDRON ASETAT İÇEREN HORMON TEDAVİSİNİN SERUM CRP DÜZEYİ VE HAYAT KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Göçer S. Doğal menopoz olgularında düşük doz kombine östradiol ve noretindron asetat içeren hormon tedavisinin serum CRP düzeyi ve hayat kalitesi üzerine etkisi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Trabzon, 2009. Doğal menopoz olgularında düşük doz kombine östradiol ve noretindron asetat içeren hormon tedavisinin serum CRP düzeyi ve hayat kalitesi üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada bir yıllık süre zarfında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Menopoz Polikliniğinde menopoz tanısı almış ve menopozal semptomlar nedeni ile hormon tedavisi planlanan 45 doğal menopoz olgusunda düşük doz hormon tedavisi (1 mg Östradiol + 0.5 mg. Noretindron asetat) öncesi ve sonrasında (3. ay) serum CRP düzeyi ölçüldü ve vazomotor semptom ciddiyeti derecelendirilmesi Blatt- Kupperman indeksine, Hayat kalitesi değerlendirilmesi Menopoza – Özel Hayat Kalitesi Anketi (Menopause-Specific Quality of Life questionnaire (MENQOL) türkçe tercümesine göre hazırlanan anket ile yapıldı. Araştırma grubunda ortalama menopoz yaşı 49.09 ± 3.18 olarak bulunmuş olup olguların çoğu ilkökul mezunu (%82.2) olup, çoğunun mesleği ev hanımı (%84.4) olarak saptanmıştır. Araştırma grubunda toplam Blatt- Kupperman menopoz indeksi 3 aylık düşük doz hormon tedavisi sonrasında 29.35 ± 10.24 değerinden, 15.93 ± 7.63 değerine düşmüştür ($p < 0.001$) aynı şekilde toplam MENQOL skoru 3 aylık düşük doz hormon tedavisi sonrasında 67.69 ± 23.93 değerinden, 38.89 ± 18.06 değerine düşmüştür ($p < 0.001$). Araştırma grubunda tedavi öncesi ve sonrasında tam kan sayımı beyaz küre düzeyleri (6915 ± 2444 vs. 7139 ± 1869 sayı/ml, $p = 0.535$) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde serum CRP düzeylerinde (0.3278 ± 0.2164 vs. 0.3140 ± 0.2103 mg/dL, $p = 0.708$) de 3 aylık düşük doz hormon tedavisi sonrasında önceki duruma göre istatistiksel anlamlı değişim saptanmamıştır. Üç aylık düşük doz hormon tedavisi sırasında sadece 8 olguda (%17.8) birkaç gün süren damlama tarzında vaginal kanama şikayeti olmuştur. Doğal menopoz olgularında düşük doz kombine östradiol ve noretindron asetat içeren hormon tedavisi hayat kalitesi skorlarını düzletmede başarılı, etkin bir seçenektir.

Anahtar sözcükler: Blatt – Kupperman indeksi, CRP, Menopoza özel hayat kalitesi anketi (MENQOL), Noretindron asetat, Östradiol.

8. SUMMARY

THE EFFECT OF LOW DOSE COMBINED HORMONE THERAPY (ESTRADIOL AND NORETHINDRONE ACETATE) ON SERUM CRP LEVELS AND LIFE QUALITY IN NATURAL MENOPAUSE WOMEN

Göçer S. The effect of low dose combined estradiol and norethindrone acetate hormone therapy on serum CRP levels and life quality in naturel menopause women. **Karadeniz Technical Univercity Faculty of Medicine. Thesis in Obstetrics and Gynaecology, Trabzon, 2009.** The aim of this study is to assess the effect of low dose combined estradiol and norethindrone acetate hormone therapy on serum CRP levels and life quality in naturel menopause women. 45 naturel menopause women who admitted to Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology during 1 year period and diagnosed as menopause and planned to have hormone therapy for menopausal symptoms involved in this study. The serum CRP levels and vasomotor symptoms scores graded according to Blatt-Kupperman Index and life quality scores according to Menapause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) in Turkish were recorded before and after (3 months later) low dose hormone treatment (1 mg Estradiol and 0.5 mg Norethindrone acetate). In the study group, we found that mean age was 49.09 ± 3.18 , most patients were graduated from primary school (82.2%), most of them were housewife (84.4%). In the study group, Blatt-Kupperman menopause index was found as 29.35 ± 10.24 at beginning and 15.93 ± 7.63 after 3 months low dose treatment ($p < 0.001$). Total MENQOL score was 67.69 ± 23.93 at beginning and 38.89 ± 18.06 after 3 month treatment with low dose hormone treatment ($p < 0.001$). No significant difference was found between white blood cell counts (6915 ± 2444 vs 7139 ± 1869 count/mL, $p = 0.535$) before and after treatment. In the same manner, no significant difference was found between serum CRP levels (0.3278 ± 0.2164 vs 0.3140 ± 0.2103 mg/dL, $p = 0.708$) before and after 3 month of low dose hormone therapy. During 3 months low dose hormone therapy spotting bleeding was seen only in 8 patients (17.8%) and lasted for a few days. Low dose combined estradiol and norethindrone acetate is a successful and effective choice of hormone therapy for life quality improvement in naturel menopause women.

Key Words: Blatt – Kupperman index, CRP, Estradiol, Menopause-Specific Quality of Life questionnaire (MENQOL), Norethindrone Acetate.

9. KAYNAKLAR

1. Schneider HPG. The quality of life in the post-menopausal woman. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2002; 16: 395-409.
2. Kronenberg F. Hot Flashes: epidemiology and physiology. *Annals NY Acad Sci* 1990; 592: 52-86.
3. Genazzani AR, Nicolucci A, Campagnoli C, Crosignani P, Nappi C, Serra GB, Bottiglioni E, Cianci A, De Aloysio D, Donati Sarti C, Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani AD, Guaschino S, Palumbo G, Petraglia F, Schonauer S, Volpe A, Di Paolantonio T, Nagni M, Tempesta A, Coronel GA. Progetto Donna Qualità della Vita Working Group. Assessment of the Qol in Italian menopausal woman: comparison between HT users and non-users. *Maturitas*, 2002; 42: 267-280.
4. Coope J, Marsh J. Can we improve compliance with long-term HRT? *Maturitas* 1992; 15: 151-8.
5. Utian WH, Schiff I. NAMS-Gallup survey on women's knowledge, information, sources and attitudes to menopause and hormone replacement therapy. *Menopause* 1994; 1: 39-48.
6. Ryan PJ, Harrison R, Blake GM, Fogelman I. Compliance with hormone replacement therapy (HRT) after screening for postmenopausal osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 325-8.
7. Hammond CB. Women's concerns with hormone replacement therapy – compliance issues. *Fertil Steril* 1994; 62: 1578-60.
8. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr.* 1997; 18: 502.
9. Hemelaar M, Kenemans P, Schalkwijk CG, Braat DDM, and Van der Mooren MJ. No increase in C-reactive protein levels during intranasal compared to oral hormone therapy in healthy post-menopausal. *Human Reproduction* 2006; 21: 1635-1642.
10. Pitkin J, Rees MC, Gray S, Lumsden MA, Stevenson J, Williamson J. Writing Group for the British Menopause Society Council. Consensus Statement on Hormone Replacement Therapy 2005; 9: 129-31.

11. Clanget C, Hinke V, Lange S, Fricke R, Botko R, Pfeilschifter J. Patterns of hormone replacement therapy in a population-based cohort of postmenopausal German women. Changes after HERS II and WHI. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113:529-33.
12. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogen. *Lancet* 1996; 348: 981–3.
13. Goldstein F, Manson JA, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–41.
14. Panay N, Studd JWW. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 159–71
15. Rifai N, Burning JE, Lee IM, Manson JE, Ridker PM. Is C-reactive protein specific for vascular disease in women? *Am Intern Med*. 2002; 136: 529-533.
16. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP and Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–979.
17. Van Baal WM, Kenemans P, van der Mooren MJ, Kessel H, Emeis JJ and Stehouwer CD. Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999; 81: 925–928.
18. Santoro N, Chervenak JL. The menopause transition. *Endocrinol Metab Clin Am*. 2004; 33: 627-36.
19. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The Menopause transition. *Maturitas*. 1992;14:103.
20. Jones NL, Judd HL. Menopause and Postmenopause. Eds. De Cherney AH, Nathan L. *Current Obstetrics & Gynecology; Diagnosis & Treatment*. USA 2003: 1018-40.
21. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, Salamone L, Stellato R. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol*. 2000;152:463.
22. Voda AM. Climacteric hot flush. *Maturitas* 1981; 3: 73-90.

23. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement. Management of Menopause-Related Symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1003.
24. Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF. Persistent hot flashes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 840-6.
25. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 293.
26. PC MacDonald, CD Edman, DL Hemsell, JC Porter, PK Siiteri. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 448-55.
27. Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause*. 2006; 13: 576-83.
28. Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1262-8.
29. JM Grodin, PK Siiteri, PC MacDonald. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36:207-14.
30. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 403-7.
31. Mango D, Scirpa P, Battaglia F, Bini E. Plasma androstenedione and estrone levels in the climacteric syndrome. *Maturitas* 1984; 5: 245-50.
32. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11-33.
33. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri and postmenopausal women: The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 168-82.
34. Barlow H David and Barry G Wren. *Menopause Health Press*. Oxford, 2000; 12:35
35. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstetrics & Gynaecology* 1994; 83: 12-18.
36. Maheux R, Naud F, Rioux M, Grenier R, Lemay A, Guy J, Langevin M.A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170: 642-9.

37. Col NF, Weber G, Stiggelbout A, Chuo J, D'Agostino R, Corso P. Short-term menopausal hormone therapy for symptom relief: an updated decision model. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1634-40.
38. Bromberger JT, Assmann SF, Avis NE, Schocken M, Kravitz HM, Cordal A. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre and perimenopausal women. *Am. J Epidemiol.* 2003; 158: 348-56.
39. Sarrel PM, Ovarian hormones and vaginal blood flow: using laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post-menopausal women. *Int J Impot Res* 1998;2:98-101.
40. Kow LM, Pfaff DW. Effects of estrogen treatment on the size of receptive field and response threshold of pudendal nerve in the female rat. *Neuroendocrinology* 1973-1974; 13: 299.
41. Myers LS, Dixen J, Morrisette D, Carmichael M, Davidson JM. Effects of estrogen, androgen and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1124-31.
42. Norma L. Mc Coy. Methodological problems in the study of sexuality and the menopause. *Maturitas* 1998;29: 51-60.
43. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1995 ; 122: 9-16.
44. Lindsay R, Thome JF. Estrogen treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogens. *Ann intern Me.* 1992; 117: 1-9.
45. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P, Wilkins M, National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Royal College of Physicians. Osteoporosis. *Maturitas* 2009; 62: 105-8.
46. Wagner JD, Clarkson TB. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgous monkeys. *J Clin Invest* 1991; 88: 1995-2002.
47. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996; 335: 453-61.
48. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen / progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal estrogen / progestin interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

49. Calman KC. Quality of life in cancer patients—an hypothesis. *Journal of Medical Ethics*, 1984; 10: 124-127.
50. Wulf H. Utian, MD, PhD, Jeffrey W. Janata, PhD, Sheryl A. Kingsberg, PhD, Mark Shluchter, PhD, and James C. Hamilton, PhD. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. *The Journal of The North American Menopause Society* 2002; 9: 402-410.
51. Gambacciani Marco, Ciaponi Massimo, Cappagli Barbara, Monteleone Patrizia, Benussi Caterina, Bevilacqua Gemma, Vacca Francesca, Genazzani Andrea R. Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pisa, Maturitas* 2005; 50(2): 91-7.
52. Moe KE. Reproductive hormone, aging, and sleep. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 339–48.
53. Brown WJ, Mishra GD, Dobson A. Changes in physical symptoms during the menopause transition. *Int J Behav Med.* 2002; 9: 53–67.
54. David W. Sturdee. Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *Maturitas* 2008; 60: 42-49.
55. Stone AB, Pearlstein TB. Evaluation and treatment of changes in mood, sleep and sexual functioning associated with menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 391– 403.
56. Shaver JL, Paulsen VM. Sleep, psychological distress, and somatic symptoms in perimenopausal women. *Fam Pract Res J* 1993; 13: 373–84.
57. Von Mublen DG, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. A community-based study of menopause symptoms and estrogen replacement in older women. *Maturitas* 1995; 22:71–8.
58. Pasini W. Menopause and quality of life. *Praxis* 1997; 86: 1264-7.
59. Ledesert B, Ringa V, Breart G. Menopause and perceived health status among the women of the French GAZEL cohort. *Maturitas* 1994; 20: 113–20.
60. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 824–30.
61. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, Van Maris B, Ross A, Franssen E. A menopause specific quality of life questionnaire, development and psychometric properties. *Maturitas* 1996; 24: 161–75.

62. Daly E, Gray A, Barlow D, M Pherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *Br Med J*. 1993; 307: 836-40
63. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Dniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine *JAMA* 1996; 276: 1172-77
64. Hermann P.G.Schneider MD, PhD, FRAM. The quality of life in the postmenopausal woman. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2002; 16: 395-409
65. Greene JG, Schneider HPG. Generic score assesment of quality of life and climacteric subscales. In. *Hormone Replacement therapy and Quality of life*. 2002; 5: 35-43.
66. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330: 1062-71.
67. JE Rossouw, GL Anderson, RL Prentice. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321.
68. Graziottin A. Strategies for effectively addressing women's concerns about the menopause and HRT. *Maturitas* 1999; 33: 15-23.
69. Staland B. Continuous treatment with natural oestrogens and progestogens. A method to avoid endometrial stimulation. *Maturitas* 1981; 3: 145-56.
70. Archer DF, Dorin MH, Heine W, Nanavati N, Arce JC. Uterine bleeding in postmenopausal women continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 323-9.
71. Archer DF, Pickar JH. Hormone replacement therapy: effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 899-905.
72. Ryan PJ, Harrison R, Blake GM, Fogelman I. Compliance with hormone replacement therapy (HRT) after screening for post menopausal osteoporosis. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 325-8.
73. Heikkinen JE, Vaheri RT, Ahomaki SM, Kainulainen MT, Viitanen AT, Timonen UM. Optimizing continuous-combined hormone replacement therapy for postmenopausal women: a comparison of six different treatment regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 560-7.
74. Björn I, Backström T. Drug related negative side-effects is a common reason for poor compliance in hormone replacement therapy. *Maturitas* 1999; 32: 77-86.

75. Hirvonen E , Lipasti A , Mälkönen M, Kärkkäinen J, Nuntila J, Timonen H , Manninen V. Clinical and lipid metabolic effects of unopposed oestrogen and two oestrogen-progestogen regimens in postmenopausal women. *Maturitas* 1987; 9: 69-79.
76. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 511-8
77. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. 1991; 325: 1196-204
78. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291: 2947-58
79. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann Y Acad Sci* 1990; 592: 263-271
80. Warren MP, Kulak J. Is estrogen replacement indicated in perimenopausal women *Clin Obs& Gynaecology* 1998; 41: 976-987.
81. Bruhat M, Rudolg K, Vaheri R, Kainulainen P, Timonen U. Effective bleeding control and symptom relief by lower dose regimens of continuous combined hormone replacement therapy. A randomized comparative dose-ranging study Viitanen. *Maturitas* 2001; 40: 259-271
82. Dören M, Reuther G, Mine HW, Schneider PG. Superior compliance and efficacy of continuous combined oral estrogens-progesttogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1446-51.
83. MacLennan AH, MacLennan A, Wenzel S, Chambers HM, Eckert K. Continuous low-dose oestrogen and progestrogen hormone replacement therapy: a randomized trial. *Med J* 1993; 159: 102-6.
84. Eiken P, Kolthoff N. Compliance with long-term oral hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1995; 22: 97-103.
85. Rupprecht R, Holsboer F. Neuropsychopharmacological properties of neuroactive steroids. *Steroids* 1999; 64: 83–91.
86. Freeman EW, Purdy RH, Coutifaris C, Rickels K, Paul SM. Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers. *Neuroendocrinology* 1993; 58: 478–84.

87. Majewska MD. Neurosteroids: endogenous bimodalmodulators of the GABA receptor. Mechanisms of actionand physiological significance. *Prog Neurobiol* 1992; 38: 379–95.
88. Loh Foo Hoe, Chen Lin Han. The efficacy of two dosages of a continuous combined hormone replacement regimen.*Maturitas* 2002; 41: 123-131
89. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, Genazzani AR. Effects of low-dose continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women *Maturitas* 2003; 44: 157-63
90. Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, Howard BV, Pettinger M. Combined analysis of women's health initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol.* 2006; 163: 589-99
91. H Sumino, S Ichikawa,S Kasama,T Takahashi, H Kumakura. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2006;189: 436-42
92. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
93. Venugopal SK, Deveraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases NO expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441.
94. Koh KK, Ahn JY, Kim DS, Han SH, Shin MS, Ryu WS, Park GS, Ahn TH, Choi IS, Shin FK. Effect of hormone replacement therapy on tissue factor activity. C-reactive protein and the tissue factor pathway inhibitor. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 371-373.
95. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-9
96. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, Gallagher C, Grodstein F, Heiman JR, Henderson VW, Hodis HN, Karas RH, Lobo RA, Manson JE, Reid RL, Schmidt PJ, Stuenkel CA. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women position statement of The North American Menopause Society. 2008; 15: 584-602
97. Grady D Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1): 49-57.

98. Stadberg E, Mattsson LA, Milsom I. Women's attitudes and knowledge about the climacteric period and its treatment. A Swedish population-based study. *Maturitas* 1997; 27: 109–16.
99. Rowan Jean P, MD Simon James A, MD Leon Speroff and Ellman MD Herman. Effects of low-Dose Norethindrone Acetate Plus Ethinyl Estradiol (0.5 mg/ μ g) in Women with postmenopausal Symptoms: Updated Analysis of Three Randomized, Controlled Trials. *Clinica Therapeutics* 2006; 28: 921-932
100. Alder Elizabeth. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique, Department of Epidemiology and Public Health, University of Dundee, Ninewells Hospital and Medical School. *Maturitas* 1998; 29: 19-24
101. E Lewisa Jacqueline, Hilditch John R, J Wong Cindy. Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire. *Maturitas* 2005; 50: 209–221
102. Genazzani A R, Nicolucci A, Campagnoli C, Crosignani P, Nappi C, Serra G B, Bottiglioni E, Cianci A, Aloysio D, Donati Sarti C, Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani A D, Guaschino S, Palumbo G, Petraglia F, Schonauer S, Volpe A, Paolantonio T Di. Progetto Dona Qualita della Vita Working roup, Assessment of the Qol in Italian menopausal woman: comparison between HRT users and non-users *Maturitas*, 2002; 42: 267-280.
103. MA Limouzin-Lamothe , N Marion, CRB Joyce , M Le Gal. Quality of after the menopause. *Am J Obstet Gyecol.* 1994; 170: 618-624
104. Speroff Leon MD, Symons James PhD, Kempfert Nona and Rowan Jean MBChB fort the femhrt Study Investigators. The Effect ofarying low-dose combinations f norethindrone acetateand ethinyl estradiol on the frequency and intensity of vasomotor symptoms. 2000; 7: 383-390
105. Genazzani AR, Nicolucci A, Campagnoli C, Crosignani P, Nappi C, Serra GB, Bottiglioni E, Cianci A, De Aloysio D, Sarti CD, Gambacciani M, Monteleone P, Ciaponi M, Genazzani AD, Guaschino S, Palumbo G, Petraglia F, Schonauer S, Volpe A, Coronel GA, Di Paolantonio T, Nagni M, Tempesta A, Progetto Donna Qualità della Vita Working Group. Validation of Italian version of the women's Healt Questionnaire: assessmentof quality of life of women from the general population and those attending menopause centrs. *Climacteric* 2002; 5(1): 70-7.
106. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health.* 2006; 96: 1226-35.

107. Utian WH, Schiff I. NAMS-Gallup survey on women's knowledge, information sources and attitudes to menopause and hormone replacement therapy. *Menopause* 1994; 1: 39.
108. Mosca, L, Collins, P, Herrington, DM. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the american heart association. *Circulation* 2001; 104: 499.
109. Stamm WE. Estrogens and urinary-tract infection. *J Infect Dis.* 2007; 195: 623-4.
110. Honjo H, Taketani Y. Low-dose estradiol for climacteric symptoms in Japanese women: a randomized, controlled trial Aiseikai-Yamashina-Hospital. Kyoto Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Japan 2009; 1-10
111. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopausal-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 414-20
112. Polo-Kantola P, Saaresranta T, Polo O. Etiology and treatment of sleep disturbances during perimenopause and postmenopause. *CNS Drugs* 2001; 15: 445-52.
113. Weel AE, Uitterlinden AG, Westendorp IC, Burger H, Schuit SC, Hofman A, Helmerhorst TJ, van Leeuwen JP, Pols HA J. Estrogen receptor polymorphism predicts the onset of natural and surgical menopause. *Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84: 3146-50.
114. Utian WH, Schiff I. NAMS-Gallup survey on women's knowledge, information sources, and attitudes to menopause and hormone replacement therapy. *Menopause* 1994; 1: 39.
115. Woodson K, Lanza E, Tangrea JA, Albert PS, Slattery M, Pinsky J, Caan B, Paskett E, Iber F, Kikendall JW, Lance P, Shike M, Weissfeld J, Schatzkin A. Hormone replacement therapy and colorectal adenoma recurrence among women in the Polyp Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1799-805.
116. Hammar ML, Lindgren R, Berg GE, Moller CG, Niklasson MK. Effects of hormonal replacement therapy on the postural balance among postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 955-60.
117. [No authors listed], Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
118. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Menopause Study Group. Obstet Gynecol* 1994; 83: 686-92.

119. Lacey JV Jr, Leitzmann MF, Chang SC, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Brinton LA. Endometrial cancer and menopausal hormone therapy in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort *Cancer*. 2007; 109: 1303-11
120. Majumdar SR, Almasi EA, Stafford RS. Promotion and prescribing of hormone therapy after report of harm by the Women's Health Initiative. *JAMA* 2004; 292: 1983-8.
121. Kwang Kon Koh. Effects of Conventional or Lower Doses of Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24; 1516-1521
122. Ridker Paul M, Hennekens Charles H, Nader Rifai, Buring Julie E and Manson JoAnn E. Hormone Replacement Therapy and Increased Plasma Concentration of C-Reactive Protein. *Circulation* 1999; 100; 713-716
123. Sven O. Skouby, MD, DSc, Jorgen Gram, MD, DSc, Lars F. Andersen, MD, PhD, Johannes Sidelmann, PhD, Kresten R. Petersen, MD, and jorgen Jespersen, MD, DSc. Copenhagen, Hilleroed, and Esbjerg, Denmark. Hormone replacement therapy: Estrogen and progestin effects on plasma C-reactive protein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 969-77
124. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* 1999; 100: 717-22
125. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713- 6
126. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala- Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Hamsten A, Taskinen MR, Yki- Jarvinen H. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619-25
127. Coyle D, Cranney A, Tugwell P. Economic evaluation of norethisterone acetate / ethinylestradiol (FemHRT) for women with menopausal symptoms. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21: 661-9
128. Taffe JR; Dennerstein L. Menstrual patterns leading to the final menstrual period. *Menopause* 2002; 9: 32-40

129. Hilditch JR, Lewis J, Ross AH, Peter A, Van Maris B, Franssen E, Charles J, Norton P, Dunn EV. A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17 beta combined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 24: 177-84.
130. Bech P, Munk-ensen N, Obel EB, Ulrich LG, Eiken P, Nielsen SP. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychother Psychosom* 1998; 67: 259-65