

**T.C.
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

**MENOPOZAL KADINLARDA MİRENA UYGULANMASI İLE
ORAL MEDROKSİPROGESTERON-ASETAT KULLANIMININ
SİSTEMİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLEK DOĞAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nilgün ÖZTÜRK TURHAN

Ankara, 2006

İÇİNDEKİLER

A) ONAY SAYFASI (4)

B) GİRİŞ VE AMAÇ (5)

C) GENEL BİLGİLER (7)

1. Menopoz (7)

2. Menopoz evreleri (8)

3. Menopoz Döneminde Klinik (9)

a. Vazomotor Semptomlar (10)

b. Vulvogenital değişiklikler (11)

c. Psikosomatik ve psikolojik semptomlar (13)

d. Nörolojik ve Kognitif Semptomlar (13)

4. Menopozun Kemik Metabolizmasına Etkileri (14)

5. Menopozun Kardiovasküler Sisteme Etkileri (16)

6. Gonadal Hormonlar (17)

a. ESTROJENLER (17)

b. GESTAGENLER (18)

c. PROGESTERONLARIN ETKİLERİ (19)

7. MİRENA (26)

a. MİRENA nın Yerleştirilmesi (27)

b. MİRENA nın HRT de Kullanımı (28)

8. Postmenopozal Hormon Tedavisi (29)

b. Menopozda Hormon Tedavisi Üzerinde Tartışmalar (29)

c. Menopozda Hormon Tedavi Seçiminde Temel Noktalar (30)

D) MATERYAL ve METOD (32)

E) BULGULAR (35)

F) TARTIŞMA (45)

G) SONUÇ (53)

H) ÖZET(54)

I) ABSTRACT (55)

J) KAYNAKLAR (56)

K) KISALTMALAR (61)

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince büyük bir emekle beni yetiştiren ve tüm mesleki donanımlarımın yeterli hale gelmesi için özen gösteren, bilimsel merakımı arttıran sayın hocam Prof. Dr. Nilgün Öztürk Turhan 'a, eğitimime katkısı ve destekleri için Doç. Dr. Ali Haberal ve tüm SSK Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi uzman doktorlarına, mesleki bilgilerimi zenginleştiren Doç.Dr.Mikdat Bozer, Doç.Dr.Cenap Dener, Doç.Dr.Derya Balbay'a, birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. DİLEK DOĞAN

ONAY SAYFASI;

Tezin Teslim Edildiđi Yer:Fatih Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dekanlığı

Tez Başlığı : Menapozal kadınlarda MIRENA uygulaması ile oral medroksiprogesteron-asetat kullanımının sistemik etkilerinin karşılaştırılması

Teslim Eden Kişi: Dr. Dilek DOĞAN

Tez Savunma Tarihi: 04.09.2006

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Nilgün Öztürk TURHAN

Tezi İnceleyen Juri Üyeleri:

Prof.Dr.Nilgün Öztürk TURHAN
Prof.Dr.Feride SÖYLEMEZ
Doç.Dr.Hasan KAFALI
Doç.Dr.Mikdat BOZER
Doç.Dr.Doğan ÜNAL

GİRİŞ VE AMAÇ

Menopozal Hormon tedavisi (HT) 1930 yılından itibaren bilinmektedir (1). 1970'li yılların sonlarında HT'si yaygınlaşmaya başlamış ancak son yıllarda 'Writing group for the women's health initiative investigators, JAMA, 2002' (WHI) çalışması ile başlayan yeni sonuçlar hormon tedavisine bakışı değiştirmekle birlikte dikkatleri estrojenin yanında kullanılan gestagenlere çekmiştir. HT 'nin, yapılan çalışmalarda menopozal dönemle birlikte ortaya çıkan vazomotor, otonomik, psikolojik ve psikosomatik, kognitif, nörolojik, ürogenital, dermatolojik, seksüel, kardiovasküler ve osteoporozla ait semptomları tedavide yararlı olduğu, tüm bu etkilerde estrojen kadar gestagenlerin de önemli ölçüde rolü olduğu gösterilmiştir. HT'de kullanılacak değişik tipte estrojen ve gestagenler bulunmakta, bunlar oral ya da parenteral yollardan hastalara verilebilmektedir. Estrojen ve gestagen tipi ve verilmiş şekli organizmada değişik etkiler yapmakta, bu nedenle hastalara en uygun hormon preparatının seçilmesi ve ilacın verilmiş şeklinin hastanın ihtiyacı doğrultusunda belirlenmesi gerekmektedir. HT'nin postmenopozal osteoporoz ve kardiovasküler hastalıklar üzerine primer koruyucu etkisi gösterilmişse de artık HT koruyucu hekimlik alanından uzaklaşıp spesifik ve hasta bazlı bireyselleştirilmiş tedaviye dönüşme yolundadır.

Başta kanser fobisi olmak üzere çeşitli nedenlerle sistemik HT almak istemeyen hastalarda tedavi alternatifleri geliştirilmiştir. Estrojen replasman tedavisi sonucu gelişen endometriyumun aşırı uyarılmasına karşı koruyucu olarak rahim içi progestin uygulaması 1990'ların başından bu yana klinik çalışmalarla araştırılmış ve bu endikasyon için bir ürün elde edilmiştir (2). Kesintisiz estrojen tedavisi ile birlikte kullanılan rahim içi progestin uygulaması, sürekli endometrial koruma sağlamak, oral siklik progestinlerin oluşturduğu sistemik etkilerinden kaçınmak, siklik progestin uygulamasından kaynaklanan düzenli geri çekilme kanamalarını arzulamayan kadınlarda kanamasız HRT sunabilmek amacıyla kullanılmaktadır.

Bu araştırmada amaç, menopoza girmiş kadınlarda kesintisiz estrojen tedavisi ile birlikte kullanılan rahim içi progestin uygulaması olan MIRENA (levonorgestrel içeren rahim içi araç)'nın sistemik etkilerini incelemek ayrıca siklik oral progestin kullanımında oluşan sistemik etkiler ile karşılaştırmaktır. Sistemik etkiler olarak; Karaciğer enzimleri, total protein ve albumin düzeyine bakılarak karaciğer protein sentezine olan etkiler, 24 saatlik idrarda üre, kantitatif protein, kalsiyum, potasyum ve sodyum atılımı, kan sodyum, potasyum, kalsiyum dengesi, kan aldosteron düzeyi, tansiyon ölçüm değerleri ve vucud ağırlık değişimi takip edildi.

GENEL BİLGİLER

Menopoz

Menopoz kelimesi ovaryan aktivitenin sonlanmasını takiben menstrüel siklusların bitişi olarak tanımlanır (3). Perimenopozal geçiş sürecinde normal ovulatuvar siklusların sıklığı azalır, çoğunlukla sikluslar anovulatuvar hale gelir ve menstrüel siklusların tamamen kesilmesi ile sonuçlanır (4-6). Klimakterium dönem yaklaşık olarak 40 yaşından başlayıp 60 yaşına kadar devam eden 20 yılı kapsayan süreci ifade eder. Menopoz ise menstrüel kanamaların kalıcı olarak 1 yıl süresince kesilmesidir (7-8).

Menopoz yaşı farklı çalışmalarda 50-52 yaş arasında, ortalama 51 yaş olarak bildirilmektedir. % 1 kadar kadında menopoz 40 yaşından önce görülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu rakam ortalama 45-49 yaş olarak tespit edilmiştir. 2002 yılında bildirilen bir ortak rapora göre menopoz yaşı 47 dir (9-11).

Menopoz yaşı çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Sigara içen kadınlar yaklaşık 1,5 yıl erken menopoz girmektedir. Sigara içme follüküllerin atrezisini hızlandırmakta ve içilen sigaranın sayısı ve süresi ile doza bağlı olarak menopoz yaşı erkene çekilmektedir (12). Sigara estrojenin hepatik metabolizmasını hızlandırarak, estrojen yapımını azaltarak veya dolaşımında androjenleri arttırarak biyoyararlı estrojeni azaltır.

Bitkisel beslenme tarzı ve zayıf vucut yapısı menopoza girişi hızlandırır. Menopoz yaşının genetik geçişle ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Bir çok çalışmada kişinin menopoz yaşı ile annesinin menopoz yaşı benzer bulunmuştur. 46 yaşından erken menopoza giren kadınların kız çocuklarında da erken menopoz eğilimi yüksek bulunmuştur (OR:6.1; confidence interval [CI] 3.9-9.4). Alkol tüketimi geç menopozla ilişkilidir. Alkol tüketenlerin kanında ve idrarında yüksek estrojen seviyesi bulunduğu ve kemik dansitelerinin çok iyi olduğu

bildirilmektedir. İlk adet yaşı ile menopoz yaşı arasında ilişki saptanamamıştır. İlk adet in erken yaşta oluşu ile erken menopozun ilişkili olduğu görüşü yapılan çalışmalarda destek bulmamıştır. Ağır fiziksel aktivite ve yüksek rakımlı bölgelerde yaşama ile erken menopoz arasında ilişki bulunmuştur. Gebelik sayısı arttıkça menopoza girme yaşı gecikmektedir. 40'lı yaşlardan önce düzensiz adet kanamaları başlayanlarda erken menopoz görülmektedir. Çeşitli endikasyonlarla histerektomi ya da endometrial ablasyon yapılan kadınlarda erken menopoz gösterilmiş ve bu durum overlerin kan akımının azalmasına bağlanmıştır (13-21).

Prematür menopoz (prematür ovaryan yetmezlik) menopozun 40 yaşından önce oluşmasıdır. İnsidansı yaklaşık %1 civarındadır. Nedenleri kesin bilinmemekle birlikte ailesel yatkınlık üzerinde durulmaktadır. Otoimmünite, gonadal disgeneziler, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar ve iatrojenik nedenler örneğ in kemoterapi, radyasyon terapi ya da bilateral ooferektomi suçlanmaktadır (17,22).

Menopoz evreleri

2001 yılında bir komite yaklaşık 12 yıla kadar takip edilen kadınların menstruel siklusları ve plasma FSH düzeylerine dayanarak reproduktif dönemden itibaren postmenopozal döneme kadar geçiş dönemlerini inceleyerek bir evreleme hazırlandı (23-25). 2001 Stage of Reproductive Aging Workshop (STRAW) kriterleri olarak yayınlandı (Tablo 1).

STRAW evrelendirmesine göre reproduktif dönemden postmenopozal döneme kadar geçiş dönemleri 7 evreye ayrıldı. Perimenopozal geçiş dönemi erken ve geç menopozal geçiş süreci şeklinde ikiye döneme bölündü ve -1 ile -2 olarak evrelendirildi. Menopozal geçiş sürecinden önceki dönem olan reproduktif dönem de üçe ayrılarak -3,-4,-5 olarak simgelendi. Son menstruel kanamadan sonraki dönem olan postmenopozal dönem de erken ve geç postmenopozal dönem olarak ikiye ayrılarak +1 ile +2 olarak gösterildi.

Bu evreler oluşturulurken öncelikle menstruasyon düzenindeki değişiklikler ile hormonal değişiklikler temel alındı (23).

Artık klinisyenlerin çoğu STRAW sınıflamasını temel almaktadır. Bu evrelemeye göre biz çalışmamızda erken postmenopozal dönemdeki kadınları aldık. Çünkü HRT ihtiyacı en çok bu dönemde oluşmaktadır.

Tablo 1 : Stage of Reproductive Aging Works hop (STRAW)'a göre reproduktif yaşlanma evreleri (23-25).

EVRE -5: Menarştan sonraki erken reproduktif dönemi kapsar. Menstruel sikluslarda düzensizlikler ve özellikle anovulatuvar sikluslar mevcuttur ancak FSH normal düzeydedir.

EVRE -4: Reproduktif dönemin pik yaptığı zamandır. Menstruel sikluslar çoğunlukla düzenli, uzunluğu 21-35 arasında, ortalama 28 gün ve çoğunlukla ovulatuvar sikluslar mevcuttur. FSH normal düzeydedir.

EVRE -3: Geç reproduktif dönemdir. Menstruasyon sikluslarının yapısı açısından -4 döneminden çok önemli fark olmamakla birlikte menstruasyon siklus uzunluğunda kısalma veya uzama şeklinde değişiklikler göze çarpabilir. Hormonal olarak FSH 'da artış başlamış ancak LH ve E₂ normaldir.

EVRE -2: Erken menopozal geçiş dönemidir. Menstruel siklusların uzunluğunda göze çarpan belirgin derecede değişiklikler vardır. Siklustan sıklusa 7 günü aşan uzunluk farklılıkları oluşur ve anovulatuvar sikluslar artmaya başlar. Hormonal yapı olarak FSH belirgin yüksek, LH normal düzeyde ve E₂ de çoğunlukla normaldir.

EVRE -1: Geç menopozal geçiş dönemidir. Menstruel siklus uzunluğunda iki siklus uzunluğu ya da daha fazla aksamalar başlar yani ortalama 60 gün ve daha uzun olan amenoreler gözükür. Sikluslar çoğunlukla anovulatuvar, karşılanmamış estrojene bağlı endometrial hiperplaziler görülebilir. Menopozal geçiş sürecinde yaşanan psikosomatik semptomların yoğun yaşandığı dönemdir. Hormonal olarak FSH yüksek, LH normal, E₂ seviyelerinde düzensiz artışlar görülebilir. E₂ normal düzeyde ya da azalmış da olabilir.

EVRE +1: Erken postmenopozal dönem. Son adet döneminden sonraki ilk 5 yılı kapsar. Hormonal olarak FSH ve LH yüksektir ve en fazla yükseldikleri dönemdir. E₂ düşüktür. Estrojenin çoğu estron şeklindedir ve periferal dönüşümle elde edilir. Menopozda yaşanan vazomotor semptomların en yoğun görüldüğü dönemdir.

EVRE +2: Geç postmenopozal dönem. Menopozun ilk 5 yılından sonraki yaşam dönemince geçen kısımdır. FSH ve LH düzeyleri yüksektir ancak ilk 5 yıla göre biraz düşüklük gösterir.

Menopoz Döneminde Klinik

1. Vazomotor semptomlar
2. Vulvogenital değişiklikler ve seksüel disfonksiyon
3. Psikosomatik ve psikolojik semptomlar
4. Kemik metabolizmasına etkileri

5. KVS üzerine etkileri

VAZOMOTOR SEMPTOMLAR

Postmenopozal kadınların % 75'i, perimenopozal kadınların yaklaşık % 40'ı sıcak basmalarından yakınır. Kadınların % 60'ında ise herhangi bir menstruel değişiklik yaşanmadan da bu semptomlar görülebilmektedir (26). Sıcak basması özellikle son menstruasyon siklusundan 1 yıl öncesinde şiddetlenir ve son adet döneminden sonraki 3 yıl süresince yüksek oranda devamlılık gösterir. Vazomotor semptomlar % 10-13 oranında premenopozda, % 37-50 oranında perimenopozda, % 20-62 oranında postmenopozal kadınlarda ve % 15 oranında postmenopozda HRT alan kadınlarda rapor edilmiştir (26-28). Geç reproduktif dönem kadınların % 31'inin sıcak basması tariflemektedirler (63). Ayrıca sıcak basması menopoza ve perimenopoz dışında reproduktif dönemde menstruasyon siklusu ile ilgili bozukluklarda premenstrual sendromda olduğu gibi karşımıza çıkmaktadır (26-28).

Sıcak basması; ani başlangıçlı, boyundan başlayan ve yüze yayılan kızarıklık ve tüm vucutta artan sıcaklık hissini anlatır. Süresi değişkendir, birkaç saniyeden birkaç saate kadar uzayabilir. Ancak genellikle 1-5 dakika arası devam eder ve sadece % 6 kadında 6 dakikadan uzun sürer. Birçok teorilere rağmen patofizyoloji halen belirsizdir. Sıcak basmalarının multifaktoriyel etyolojisi olmakla beraber asıl nedenin hipotalamustaki termoregülatuar merkezin azalmış estrogen düzeyine bağlı fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir (28-34). Düşük estrogen düzeylerinden ziyade estrogen çekilmesi sıcak basmalarının sebebidir.

Sıcak basmalarının tamamında estrogen eksikliği yoktur (33-34). Vazomotor semptomların etyolojisi 5 teori ile açıklanmaya çalışılmıştır (34).

Vazomotor Semtom Etiyolojisi İle İlgili Teoriler;

1. Estrogen ve progesteron çekilme teorisi

2. Katekolamin teorisi
3. Endorfin-dopamin-prostaglandin teorisi
4. LH pulsatilitesi teorisi
5. GnRH teorisi

Termoregülasyonu kontrol eden hipotalamik merkezler, preoptik ve anterior hipotalamik nukleusta bulunur. Bu merkezlerde aktif 4 nörotransmitter olan GnRH, noradrenalin, dopamin ve beta-endorfin bulunur. Bu 4 nörotransmitterdeki değişiklikler vazomotor semptomların oluşmasına neden olarak gösterilmektedir .

Klinisyen vazomotor semptomları iyi tanımalıdır. Hormonal değişimlerden farklı nedenler de araştırılmalıdır. Ayrıca bazı kadınlarda sıcak basması tamamen emosyonel nedenlerden kaynaklanmaktadır (34).

VULVOGENİTAL DEĞİŞİM VE SEKSÜEL DİSFONKSİYON

Vulva, vajen ve uretra çok sayıda estrogen reseptörü içerir. Vulvogenital değişimler perimenopozal dönemde başlar ve postmenopozal dönemde şiddetlenir. İlk olarak seksüel uyarı esnasında oluşan vajinal kayganlıkta azalma meydana gelir. Bu durum ekrin ve apokrin salgı bezlerinin epitelindeki incelme nedeniyledir. Ayrıca sebace bezlerin salgıları azalır. Atrofik vulva ve vajen önce kollajen ve yağ dokusunu zayıflaması nedeniyle sıvı kaybederek kuruluk oluşur, devamında vajen epitelinde incelme meydana gelir. Vajinal kuruluk 39 yaşta düzenli menstruel sıkluslara rağmen % 16 civarında iken perimenopozal dönem süresince artmakta ve erken postmenopozal dönemde % 40-45 lere ulaşır, geç postmenopozal dönemde % 75'in üzerine çıkmaktadır (35-42). Vajinal kuruluk estrogen seviyesinde azalma ile ilişkili oluşan doğal bir süreçtir ve bu semptom postmenopozal dönemde ortalama % 55 oranında rapor edilmektedir. HRT alan postmenopozal kadınlarda vulvovajinal atrofi ortalama % 10-25 oranında görülmektedir (35)

Vajinal kuruluk ve diğer vulvovajinal değişiklikler seksüel ilgide azalmaya yol açabilirler. Bu durum seksüel aktivitedeki bozukluğun fiziksel nedenini açıklar. Ayrıca uykusuzluk, vazomotor semptomlar, var olan kronik hastalıklar (Diabetes melitus, kardiyovasküler hastalıklar vs.) ve emosyonel değişiklikler seksüel aktivitede azalmaya nedendir (35-42).

İnsandaki seksüel cevap birçok faktöre bağlıdır. Fizyolojik, sosyal, kültürel, pşşik ve kişisel faktörler seksüel aktiviteyi belirler. Seksüel değişim kadın yaşı ile ilgili olarak yaygın bir şikayet olarak karşımıza çıkmaktadır (38). Dennerstein ve ark (38-42) Avustralyalı kadınların büyük bir çoğunluğunda menopozda cinsel isteğin değişmediğini, % 31'inin azalma, % 7'sinin ise cinsel istekte artma tariflediklerini bildirmişlerdir. Azalma ifade edenlerin sadece % 6'sı azalmanın nedeninin menopoz olduğunu düşünmektedirler. Bu azalmanın nedeni cinsel ilişkiyi zorlaştıran fizyolojik faktörler (ör. Vajinal kuruluk, sıcak basmaları, idrar inkontinansı gibi) veya sosyal ve çevresel faktörler olabilir. Seksüel konfor ve fonksiyonda azalma düşen estrogen seviyesi ile ilişkili olmakla birlikte seksüel disfonksiyonun diğer önemli nedeni de androjen yetersizliğidir. Testosteron seviyesi kadınlarda 30' lu yaşlarda pik yapar ancak yaşla birlikte azalarak 40' lı yaşlardan sonra Testosteron ve androjenlerde azalma belirginleşir (35-42). Androjen düzeylerindeki azalma seksüel disfonksiyona katkıda bulunur (42).

PSİKOSOMATİK VE PSİKOLOJİK SEMPTOMLAR

Menopozal dönemde yaygın olarak görülen depresyon, gerginlik, çabuk kızma, baş ağrısı, sinirlilik, çarpıntı, uykusuzluk, mastalji gibi semptomların oluşmasında estrogen seviyesindeki azalma önemli bir etken olmasına karşın bu semptomların şiddeti ve çeşitliliği kişisel ve kültürel farklılıklar göstermektedir (43). Retrospektif çalışmalarda vazomotor semptomların ve psikosomatik semptomların ırk ve etnik farklılık gösterdiği görülmüştür (44). Ayrıca SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) kesitsel çalışmasında psikosomatik

semptomlara ırk ve etnik yapı dışında yaşam şeklinin (fiziksel aktivite, sigara kullanımı, beslenme şekli vb.) etki ettiği gösterilmiştir (45).

Postmenopozal kadınlarda daha çok vazomotor semptomlar rapor edilmiştir. Uyku problemi vazomotor semptomlar gibi menopozal geçiş döneminin geç evresinde artar ve postmenopozal dönemde devam eder. Menopozal geçiş döneminde depresyon prevalansı pik yapar. Avis ve ark (44) 45-55 yaş arası kadınların % 10'unun depresyon yaşadıklarını bildirmişlerdir. Ancak depresyonla menopozal geçiş dönemi arasındaki ilişkinin etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır (45). Depresyonun ortaya çıkmasında bir çok etkenin rolü vardır. Tek başına estrogen düzeyi etken değildir. Ancak estrogen düzeyindeki değişiklikler depresiv duygu durumunun oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (45).

Memelerde hassasiyet daha çok perimenopozal döneme karakteristik bir değişikliktir (46). Memede acı hissi erken menopozal geçiş döneminde ortaya çıkıp son adet kanamasından sonra hızla azalır. Ancak HRT alan kadınlarda tekrar artış gösterilmiştir (46).

NÖROLOJİK VE KOGNİTİF SEMPTOMLAR

Beyinde bazı merkezlerde estrogen, progesteron ve testosteron reseptörleri bulunur. Bu nedenle menopozun bazı önemli nörolojik aktivitelerde bozukluklara yol açması olasıdır. 75 yaşın üzerindeki kadınların yaklaşık % 15-20 'si en sık Alzheimer olmak üzere mental fonksiyonlarında bozulmadan şikayetçidir. Estrogen eksikliğinin nörolojik fonksiyonları nasıl etkileyebileceği ile ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Serebral kan akımının azalması ve periferik damarlarda vazodilatasyonun azalması, serebral damarlarda tromboz ve ateroskleroz riskinde artış, estrogenin postmenopozal nöronal gelişim sürecinden çekilmesi, azalan estrogen düzeyi ile birlikte sinaptik yoğunluk ve serotonin düzeyinde azalma, beyin hücrelerinin dejenerasyonundan sorumlu beyin kaynaklı nörotropik faktörler ve sinir büyüme faktörlerinde azalma öne sürülen çeşitli mekanizmalardır. Birçok menopozal kadın bellek ve nörolojik fonksiyonlarda bozuklukları

düşündüren belirtilerden şikayetçidir. Konfüzyon, ajitasyon, sinirlilik, unutkanlık, depresyon, kendine güven ve beğeni kaybı, motivasyon ve enerji kaybının subjektif tanımları yaygındır. Kadınların yaklaşık % 30 – 50 'sinde değişen derecelerde bu belirtiler vardır (47).

MENOPOZUN KEMİK ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Osteoporoz kemiğin mikromimarisinin kantitesi ve kalitatif olarak bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Maksimal kemik kütlesi her iki cinste de 25 yaşlarında sağlanır. Tepe kemik kütlesi genetik olarak kodlanmış olmakla birlikte çocukluk ile adolesan çağıdaki beslenme şekli ve fiziksel aktivitenin önemli etkiye sahip olduğu saptanmıştır (48-48)

Erken menopozal geçiş sürecinde spinal kemikte % 1.83 oranında kayıp oluşur ve perimenopozal dönemde yıllık kemik kaybı ortalama %2 civarındadır (50). 30'lu yaşlardan sonra yılda % 0.5 oranında kayıp başlar. 40 yaşından sonra yavaş fazda her yıl % 0.3-0.5, hızlı fazda % 2-3 kemik kaybı olur. Bu dönemde spongios kemikteki kayıp % 8-10 civarındadır ve trabeküler kemikteki kayıptan daha fazladır.

Menopoz sonrasında kemik kaybında major faktör estrojen yetmezliği iken perimenopoz döneminde estrojen üretimi anlamlı miktarda azalma göstermediği için kemik yoğunluğundaki azalmada estrojen eksikliği sorumlu değil, başka faktörler etkilidir. Öncelikle etkili olan faktör kas gücünde olan zayıflığa bağlı olarak kemik üzerindeki basınç etkisinin azalması sonucunda kemiğin yeniden şekillenmesinin yavaşlamasıdır (51-54). Diğer kemik kaybına neden olan risk faktörleri; ailede osteoporoz öyküsü, fizik egzersiz azlığı, düşük vücut ağırlığı, uzamış immobilizasyon, alkol-sigara kullanımı, diyetle alınan protein ve kalsiyum eksikliği, kronik medikal hastalıklar (DM, kronik renal yetersizlik, tiroid hastalıkları, artritler vb) steroid kullanımı, heparin tedavisi, antikonvulzan tedavi, benzodiazepin kullanımı ve gonadotropin antagonisti verilmesidir (51-54).

Osteoporoz; primer (postmenopozal veya yaşla ilişkili) ve sekonder (kronik hastalık, ilaç kullanımı, yaşam biçimi ile ilgili) olmak üzere iki gruba ayrılır. Postmenopozal osteoporoz Tip I osteoporoz adını alır. Temel neden estrojen eksikliğidir. Irk önemli bir faktördür; örneğin Afrika kökenli kadınların Asyalı ya da beyaz ırktan kadınlara göre kemik mineral dansiteleri daha fazladır. Osteoporoz gelişimi tepe kemik kütlesi ve menopozdaki kemik kayıp hızına bağlıdır. Perimenopozal dönemde yıllık kemik kaybı % 2 civarındadır. Genel olarak, trabeküler kemikte rezorbsiyon ve formasyon kortikal kemiğe oranla 4-8 kat daha hızlıdır. 30 'lu yaşlardan sonra trabeküler rezorbsiyon formasyondan % 0.7/yıl daha fazla olmaya başlar. Menopozdan sonra trabeküler kemikte meydana gelen rezorbsiyon artar ve yılda yaklaşık toplam kemik kütlesinde % 1- 1.5 kadar kayıp meydana gelir. Siyah ırkta bu kayıp daha yavaş olmaktadır (55). Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar yeterli düzeyde değildir (56). Bu oran postmenopozal 5-10 yıl için geçerlidir. Yaşla ilişkili olan osteoporozu senil ya da Tip 2 osteoporoz denir. Senil osteoporoz 75 yaş üstü erkek ve kadınlarda görülür ve kalsiyum emiliminde, D vitamini seviyesinde, osteoblastların fonksiyonunda azalma neticesinde yaşın ilerlemesi ile oluşur. Kortikal ve trabeküler kemik etkilenir. Osteoporoz WHO 'nün tanımlamasına göre genç yaş grubu kadınlara göre t değerinin - 2.5 'in altında olma durumudur (t-skor < -2.5). Osteoporotik kırık tanımı genelde kalça, bilek (Colles) veya vertebra kırıklarını kapsar. Özellikle kolumna vertabralis fraktürlere daha duyarlıdır. Postmenopozal osteoporotik fraktürlerin % 50 'sini vertebral kırıklar oluşturur. 70 yaş üzeri kadınların % 25 'inde radyolojik olarak tespit edilen dorsal kifoza neden olan ezilme tipi fraktürler vardır. Femur boynu (kalça) kırıkları ise postmenopozal 15. yılda hızlanır ve en ciddi komplikasyonları olan postmenopozal osteoporotik kırık tipidir. Beyaz ırk kadınları için yaşam boyunca kalça kırığı riski % 17 'dir (57). Artan yaşam beklentisi ile osteoporoz daha ciddi bir sorun haline gelmektedir. Son 50 yılda osteoporotik kırık insidansı 2 kat artmıştır (58)

MENOPOZUN KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Menopoz kardiovasküler sistem açısından kesin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Reprodüktif dönemde kadınlar, erkeklere oranla yaklaşık 2.5-4.5 kat daha az kardiovasküler hastalık riskine sahip iken menopoz ile erkeklerde görülen seviyeye ulaşırlar (59). Kardiovasküler hastalıklar, özellikle de ateroskleroz birtakım metabolik değişikliklerin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler;

1. Dolaşımdaki lipid-lipoprotein profilinde olumsuz yönde değişiklikler
2. LDL oksidasyonu ile ortaya çıkan modifiye-LDL, makrofaj motilitesini inhibe eden dolaşımdaki monositler için kemotaktik bir faktördür ve böylece endotelde hasara neden olur.
3. Endotel hasarı ve disfonksiyonu NO ve prostosiklin üretimini etkiler.
4. Makrofaj migrasyonu ve fonksiyonu büyüme faktörleri ve sitokinlerden etkilenir.
5. Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından uyarılır ve bu hücreler aterosklerotik lezyonlarda dominant hücre tipi haline gelirler. Fibroz plak oluşumu meydana gelir.
6. Vazokonstriksiyon ve trombojenik olaylar oluşur.
7. Koroner arterlerin yeniden şekillenmesi meydana gelir. Arterler oluşan aterosklerotik plağa çapını artırarak ve bu sayede akımın devamını sağlayarak cevap verir. Bu adaptif yeniden şekillenme mekanizması kesin olarak bilinmemektedir.

Kardiovasküler hastalıklar için çeşitli risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri; kronolojik yaş, prematür menopoz, ailede KVH öyküsü, hipertansiyon, DM, sigara ve obesite olarak sayılabilir. Genel olarak postmenopozal dönemde kardiovasküler sistem üzerinde aşağıdaki değişiklikler meydana gelir (60);

1. Total kolesterol, LDL ve lipoprotein (a) artar, HDL kolesterol azalır.
2. Kan basıncı artar. Periferik damar direnci artar.
3. Sol ventrikül fonksiyonlarında azalma olur; kalbin kas kütlesi artarken, atım hacmi azalır. Sol ventrikül büyüklüğü artar.

4. Endotel bağımlı endotelin-1 ve endotel bağımsız kalsiyum girişi artar.
5. Hemostatik sistemde; fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve faktör 7 artarken, antitrombin3, protein C ve S değişmez.

Perimenopozal dönemden postmenopozal döneme geçildiğinde tüm kadınlarda lipid profilinde anlamlı değişiklikler olur. Total kolesterol ve LDL düzeylerinde artış saptanırken total HDL değerlerinde farklılık saptanmaz. Ancak HDL'nin HDL-2 tipi azalırken HDL-3 tipi artar. Kadınlarda KVS üzerindeki değişiklikler perimenopozal dönemde başlayıp premenopozal dönemde belirginleşir ancak klinik etkiler postmenopozal dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu durum estrogen eksikliğinin postmenopozal dönemde daha belirgin olması ve yaşla ilişkilidir (60-61).

Gonadal hormonlar

ESTROJENLER

Estrojenler yapısal olarak dört ana grupta toplanabilir;

1. Steroid yapısız sentetik estrogen analogları (Stilbesterol deriveleri)
2. Steroid yapıllı sentetik estrogen analogları (Etilin estradiol)
3. Non-human estrogen (Konjuge estrogen, konjuge equine estrogen)
4. Human-Estrogen ya da alınımında vücutta human estrojene dönüşebilen doğal estrogen (17-β-estradiol, estradiol valerate formları)

Estrogen sentezi temel bileşik olan kolesterolden başlar, sırasıyla progesteron, 17 – OH progesteron, androstenedion ve testosteron sentez basamaklarını izleyerek östradiol ve östronun oluşumuna dek sürer. Overler tarafından salgılanan 2 temel estrogen vardır: Östradiol (E₂) ve östron (E₁). Estrojenler 18 karbonlu bir iskelete sahiptir. Doğal olarak vücudumuzda bulunan ve sentezlenen 3 tip estrogen vardır: Östradiol, östron ve östriol. Bunlar içine estrogenik etkisi en

fazla olan ve reproduktif dönemde temel etkiden sorumlu estradioldür. Östradiol ve östron karaciğerde 17-β-OH dehidrojenaz enzimi ile birbirlerine dönüşebilirler. Estrojenler arasındaki potans farklarını estrojen-reseptör kompleksinin nükleusdaki kalma süresi belirler. Estrojenler dolaşımda serbest ve proteinlere bağlanmış şekilde bulunabilir. Dolaşımdaki estrojenlerin % 3 'ü serbestken, % 37 'si albümine, % 60 'ı SHBG 'e bağlıdır. Estrojenler karaciğerde sülfürik asit ve glukronik asitle konjuge edilerek inaktif duruma getirilir.

GESTAGENLER

Sentetik progestinler köken aldıkları kimyasal bileşiğe göre 3 ana gruba ayrılmaktadır (62);

1) Estranlar; Birinci jenerasyon progesteronlardır. En önemli elemanı Noretindron dur. Noretindron asetat, etinodiol diasetat, Linestrenol, Noretinodrel bu gruptandır.

2) Gonanlar; İkinci ve üçüncü jenerasyon progesteronları içerir. Her ikisi de 19 norprogestinlerdir. Testosterona benzer yapıdadırlar, fakat 19. pozisyonda karbon atomları eksiktir.

a) 2. jenerasyon olanlar: Norgestrel, Levonorgestrel içerir.

b) 3. jenerasyon olanlar: Desogestrel, Gestodene, Norgestimate bu gruptandır.

3) Pregnanlar; 17 asetoksi-steroid yapısındadırlar ve yapı olarak doğal progesterona çok benzerler. Bunlar jenerasyon olarak gruplandırılmamıştır. Medroksiprogesterone asetat, Megestrol asetat, Chlormadione asetat, Cyproterone asetat bu gruptandır.

Steroid hormonları tetrasiklik yapıları halkalardan oluşurlar. Bu dörtlü halka steroid hormonların ana iskeletini oluşturur. Steroid hormonu 17 karbon içerir. Bu iskeletin 17 nolu karbon atomuna iki tane metil grubu açılı olarak yerleşir. Böylece 18. ve 19. karbon atomları eklenmiş olur. Pregnan, estran, gonan grupları oluşumunda bu karbon iskeleti rol oynar. 17 nolu karbon atomuna iki tane karbon atomu daha eklenince C20 ve C21 karbon atomlu pregnan halkası oluşmuş

olur. 18 nolu karbon atomuna açılı olarak iki tane metil radikalleri takılıp 19 nolu karbon atomundan metil grubu çıkarılınca estran yapısı oluşur. Ve bu yapıya kısaca "NOR" adlandırması yapılmıştır. İlk defa 1938'de keşfedilen etinil estrojenin ardından 1951'de ethisteron (oral aktif olan bir testosterondur) molekülünden 19 no'lu karbon çıkarılması ile progesteronik etkili bir ajan oluşmuştur. Bunlara 19-nortestosteronlar denmektedir (19. karbonun olmadığını belirtmek için). Bunlar estranlardır. 18 nolu karbon ile 19 nolu karbon arasına bir tane metil grubu eklenip, 3 nolu karbon atomuna bağlı olan C ve D halkalar (tetrasiklik halkalar A, B,C,D olarak adlandırılır) arasına etinil grubu eklenmesi ile gonan yapısı oluşur. Tüm bu değişiklikler ile steroid hormonun iskeleti modifikasyonlara uğratarak progesteronik aktiviteler artırılmaya çalışılmıştır. Sentetik progesteronlardan estran grubu; 1. jenerasyon progesteronları içerir, gonan grubu; 2. ve 3. jenerasyon progesteronları içerir. Pregnan grubu ilk sentez edilen progesteronlardır ve jenerasyon olarak sınıflandırılmamışlardır.

Sentetik progestinler doğal progesteronun etkisini taklit eden, fakat yapısal olarak farklı olan bileşiklerdir. Medroksiprogesteron asetat Pregnan bileşiklerindedir. Levonorgestrel, Noretindrone Gonon bileşiklerindedirler ve etkilerini direkt olarak progesteron reseptörlerine bağlanarak oluştururlar. Desogestrel de Gonan bileşiğidir ancak etkisini bioaktivasyon ile karaciğerde aktif metaboliti olan 3-ketodesogestrelle dönüşerek oluşturmaktadır. Diğer bir Gonan bileşiği olan Norgestimate ise direkt olarak progesteron reseptörü üzerinde etkili olması yanında aktif birçok bileşiğe de metabolize olarak etki göstermektedir. Norgestrel Dekstronorgestrel ve Levonorgestrel olarak tanımlanan iki stereoizomer halinde bulunur. Sadece levonorgestrel şekli biyolojik olarak aktiftir (62).

PROGESTERONLARIN ETKİLERİ

Progesteronlar yapısal özelliklerine göre farklı biokimyasal etkiler oluşturabilmektedir. Bu etkileri dokularda bulunan bazı reseptörlere

bağlanmaları sonucunda oluşmakta ve etkileri bireysel farklılıklar göstermektedir. Progesteronların yapılarına göre; antiestrojenik (AE), estrojenik (EE), androjenik (AND), antiandrojenik (AA), glukokortikoid (GLU), Mineralokortikoid (MC), Antimineralokortikoid (AM) etkileri vardır (tablo-1). Progesteronlar yapısal farklılıklarına göre hem serumda hem de dokularda çeşitli reseptörlere farklı afinitelerde bağlanmakta ve farklı etkiler oluşturabilmektedir. Reseptörlere bağlanma afiniteleri bu reseptörlerin asıl prekürsörlerine göre % olarak kıyaslanmıştır. Bu reseptörler; AR: androjen reseptör (metribolone R1881, 100%), CBG: corticoid-binding globulin (cortisol, 100%), ER: Estrojen reseptör (estradiol-17 β , 100%), GR: glucocorticoid reseptör (dexamethasone, 100%), MR: mineralocorticoid reseptör (aldosterone, 100%), PR: progesterone reseptör (promegestone, 100%), SHBG: sex hormone-binding globulin (dihydrotestosterone, 100%)(63-70) (Tablo-1,2).

Gonan bileşiği olan progesteronların androjenik etkileri güçlüdür. Pregnan bileşiği olan progesteronların ise glukokortikoid ve mineralokortikoid etkileri diğer progesteronlardan daha belirgindir, Estran bileşiği olan progesteronların (NETA gibi) parsiyel estrojenik etkileri vardır. Androjenik etkisi çok güçlü olan progesteronların antiestrojenik etkisi daha güçlü olarak izlenmiştir. Antimineralokortikoid etkisi belirgin olan progesteron ise spirolakton türevi olan drospirenon dur.

Tablo 1: Progesteronların Hormonal Aktivite Dağılımları(63-70)

Progesterogen	AE	EST	AND	AA	GLU	AM
Progesterone	+	-	-	(+)	+	+
Chlormadinone acetate	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	-	-	+	+	-
Medroxyprogesterone acetate	+	-	(+)	-	+	-
Medrogestone	+	-	-	-	?	-
Dydrogesterone	+	-	-	-	?	(+)
Norethisterone	+	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Gestodene	+	-	+	-	(+)	+
Etonogestrel (3-keto-desogestrel)	+	-	+	-	(+)	-
Norgestimate	+	-	+	-	?	?
Dienogest	+	-	-	+	-	-
Tibolone metabolites	+	+	++	-	-	-
Drospirenone	+	-	-	+	?	+
Trimegestone	+	-	-	(+)	-	(+)
Promegestone	+	-	-	-	+	-
Nomegestrol acetate	+	-	-	+	-	-

Tablo- 2: Progesteronların dokulardaki reseptörlere ve serumda taşıyıcı globulinlere Relatif bağlanma afinitesi (63-70)

Progesterogen	PR	AR	ER	GR	MR	SHBG	CBG
Progesterone	50	0	0	10	100	0	36
Chlormadinone acetate	67	5	0	8	0	0	0
Cyproterone acetate	90	6	0	6	8	0	0
Medroxyprogesterone acetate	115	5	0	29	160	0	0
Dydrogesterone	75						
Norethisterone	75	15	0	0	0	16	0
Levonorgestrel	150	45	0	1	75	50	0
Gestodene	90	85	0	27	290	40	0
Etonogestrel (3-keto-desogestrel)	150	20	0	14	0	15	0
Norgestimate	15	0	0	1	0	0	0
Dienogest	5	10	0	1	0	0	0
Δ -4-Tibolone (7 α -methyl-norethisterone)	90	35	1	0	2	1	0
Drospirenone	35	65	0	6	230	0	0
Trimegestone	330	1	0	9	120		
Promegestone	100	0	0	5	53	0	0
Nomegestrol acetate	125	6	0	6	0	0	0

Tüm progesteronları etki mekanizmalarına göre tam olarak sınıflandırmak zordur. Progesteronlar yapısal özelliklerine göre birbirlerine benzeyen etkiler yanında birbirlerinden çok farklı etkiler de oluşturabilmektedir. Aynı progesteronun farklı bireylerde dahi farklı güçte ve çeşitte etkiler göstermesi, kişilerin reseptör farklılığına göre etkilerin değiştiğini göstermekte ve bu durum progesteronları daha karmaşık hale getirmektedir.

Doğal progesteronlar ve 19-norprogesteronlar androjenik etki göstermezler ve lipidler üzerine olumsuz etkileri yoktur. Ancak 19-nortestosteron türevleri ve bazı 17-OH progesteronların kısmi androjenik etkileri olup kardiovasküler risk markırları üzerinde olumsuz etkileri olabilir (62-70). Estrojenler total kolesterolü ve HDL kolesterolü arttırıp, LDL kolesterolü azaltmaktadır. Oral olarak verilen estrojenlerin hepatik geçişi karaciğerde çeşitli globülin ve lipoproteinlerin HDL kolesterol, anjiotensinojen, SHBG yapımını arttırmaktadır. Estrojenler karaciğerde spesifik bir protein olan VLDL Apo B100 sentezini artırırlar. Bu şekilde büyük partiküllü VLDL kandan süratle temizlenir. Böylece HDL kolesterolu arttırmış, LDL kolesterolü azaltmış olurlar. Progesteronların estrojenlerle kombine kullanımlarında antagonist etki oluşmaktadır. Oluşan antagonist etki progesteronun dozuna ve kimyasal yapısına bağlı olarak değişir. Estran grubu progesteronlar olarak bildiğimiz 1. jenerasyon progesteronların en önemli komponenti olan 'norethindrone'nin estrojen ile kombine kullanımlarında önemli derecede HDL kolesterolde artış ve LDL kolesterolde düşüş saptanmıştır. Gonan grubu progesteronların alt grubu olan 2. jenerasyon progesteronlardan 'Levonorgestrel'in estrojen ile kombinasyonlarının oral kullanımında hafif miktarda LDL kolesterolde artış ve anlamlı miktarda HDL kolesterolde azalma tespit edilmiştir (62). Ancak LNG'nin lokal olarak (LNG-RİS) kullanımlarında oral estrojenin etkilerini antagonize etmediği birkaç çalışmada gösterilmiştir (62). Gonan grubu progesteronların diğer alt grubu olan 3. jenerasyon progesteronlardan 'Norgestimate' nin estrojen ile kombinasyonlarında HDL kolesterolde önemli derecede artış

ile LDL kolesterolde ise önemsenmeyecek miktarda artış saptanmıştır (62). Pregnan grubu olan progesteronlardan en çok çalışma MPA üzerinde yapılmıştır. MPA'nın estrogenle kombinasyonlarında estrogenin yararlı etkilerini az miktarda etkilediği ve HDL'deki artışın yavaş olarak hafif düzeyde kaldığı gösterilmiştir ve MPA'nın lipid profiline minimal etkili progesteron olduğu, olumsuz etkilerinin belirgin olmadığı kanısına varılmıştır (62).

Progesteronların özellikle vasküler düz kasta bulunan trombin reseptörlerini aktive etmesi sonucunda ateroskleroz, tromboz, miyokard infarktüs ve stenoz gelişmesinde önemli rol oynaması olumsuz etkileridir. Bu olumsuz etkiler özellikle androjenik etkileri olan progesteronların kullanımında gösterilmiştir. Ayrıca glukokortikoid etkileri olan progesteronların su ve tuz tutucu özellikleri nedeniyle kardiyovasküler risk açısından önemli oldukları rapor edilmiştir (62-70).

Koroner sirkülasyona progesteronların etkisi uzun süre estrogenlerin etkileri nedeni ile gölgede kalmıştır. Estrojenler koroner damarlarda kan akım velositesini % 32, kan akım hızını ise % 41 oranında artırmaktadır. Overiektomi yapılmış maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda estradiol implantları takılmış ve bir grup maymuna oral MPA eklenmiş, 6 hafta sonra koroner kateterizasyon yapılan maymunlara tromboksan verilerek angiogramları çekilmiştir. Tromboksan maymunlarda vazospazm yapmadığı bilinen bir moleküldür. MPA eklenmiş maymunların koronerlerinde ciddi vazospazm saptanırken sadece estrogen alan maymunların koronerlerinde vazodilatasyon oluşmuş (62)

Progesteronların karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri lipid metabolizması üzerine olan etkilerine benzemekte ve androjenik güçlerine bağlıdır. Özellikle 19 nortestosteron derivelerinin insülin rezistansını arttırdıkları ve glukoz toleransını bozdukları bilinmektedir (62-70). Estrojenler ve progesteronların insülin rezistansını artırdığı bilinmektedir. MPA'nın tek başına depo olarak verilmesi hastalarda

glukoz toleransında bozukluk ve hiperinsülinizm oluşturmuştur. Ancak diğer pregnan grubu progesteronlar olan klormadinon asetat, siproteron asetat ve megestrol asetat ile yapılan düşük doz çalışmalarda karbonhidrat metabolizması üzerinde olumsuz etkiler gösterilmemiştir. Gonan grubu progesteronlar olan 2. ve 3. jenerasyon progesteronların insülin rezistansını artırdığı bir çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Estran grubu progesteronların da karbonhidrat metabolizmasına olumsuz etkileri vardır (62)

Menopoz; fibrinojen, faktör VII ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) pıhtılaşma faktörlerinde değişikliklere yol açarak prokoagulan bir durum yaratır. Farklı progesteronların koagulasyon sistemine farklı etkileri vardır. Androjenik etkileri olan progesteronların olumsuz etkileri görülürken didrogesteron gibi progesteronik etkileri baskın olan progesteronların olumsuz etkilerinin olmadığı savunulmaktadır (62-70). Estrojen ile progesteronların kombine kullanımlarında görülen tromboembolik etki daha çok estrojenin etkisi olarak düşünülmekte idi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda progesteronlarında benzer etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta 1. ve 2. jenerasyon progesteronlarla saptanan bu etkiler son yıllarda 3. jenerasyon progesteronlarda da gösterilmiştir ve 3. jenerasyon progesteronlar olan desogestrel, Gestoden'in tromboembolik etkisi diğer progesteronlardan 2 kat daha fazla saptanmıştır. Ancak bu etki diğer bir 3. jenerasyon progesteron olan Norgestimat ile gösterilememiştir (62).

Pregnan grubu ve 19 nortestosteron grubu progesteronların yalnız verilmeleri durumunda bile androjenik etkilerinin güçlü olmasından dolayı kemik rezorpsiyonu azalmaktadır. Sadece Tibolon ve yüksek doz NETA' nın estrojen yokluğunda bile kemik dokuyu koruduğu gösterilmiştir. Çünkü NETA Estrojenik aktivitesi olan bir progesterondur. Androjenik etkisi çok güçlü olmayan MPA ancak yüksek dozlarda verildiğinde kortikal ve trabeküler kemiklerde koruyucu etki yapmaktadır (62).

Androjenik tip gestagenler estradiolün meme üzerine koruyucu etkisi olarak bilinen SHBG arttırıcı ve IGF-1 azaltıcı etkisini inhibe ederler. Bu etkilerinden dolayı androjenik tipte olan progesteronlar tercih edilmemelidir. HRT 'de progesteronların estrojenlere eklenmesi hücrel proliferasyon oranında, terminal duktal lobüler unit (TDLUs), ve glandular kitlede artışa neden olduğu gösterilmiş ve bu artış kullanım süresi ile doğru orantılı bulunmuştur (62).

Apoptosis; Hasarlanmış DNA içeren hücreleri meme dokusundan çıkararak malin hücre proliferasyonunu engelleyen koruyucu bir mekanizmadır. Progestinlerin normal ve hormon bağımlı kanserli meme hücrelerinde proapoptotik olduğu gösterilmiştir. Progesteronların estrojenler ile kombine kullanımlarında progesteronların kısa süreli çıkarılmaları maksimum apoptotik mekanizmayı tetiklediği gösterilmiştir (62). Progesteronların kontinü uygulanmaları ise istenmeyen bir etki olan siklinlerin supresyonuna ve böylece hasarlanmış DHA içeren meme hücrelerinin G1-fazında fiksasyonuna sebep olmaktadır (62-70).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) meme kanserinde önemli bir proteindir. Başlıca etkisi malign hücreleride içeren çeşitli dokularda ve hücre serilerinde hücre büyümesini uyarmaktır. IGF-I in biyo etkinliği insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) ler tarafından regüle edilir. IGF-I bir çok meme kanser hücre serisini stimüle eder. Estrojenler IGF-I düzeyini hepatoselüler etkileri ile düşürür (Oral ERT- ilk geçiş etkisi ile karaciğerde IGF-I sentezini azaltıp, seks hormon binding globulin (SHBG) ve IGFBP-I sentezini ise artırır). Ancak transdermal estrojenlerin böyle bir etkisi yoktur. Bazal IGF-I seviyesi yüksek olanlarda bu etki daha belirgin olarak görülmüştür. Progestinlerin androjenik potansiyeli arttıkça estrojenin IGF-I düşürücü etkisini ve SHBG ile IGFBP-I arttırıcı etkisini antagonize etmektedir (62). MCF7 proteini de hücre proliferasyonunu stimule eder. Androjenik etkinliği güçlü olan progesteronlar kullanıldığında MCF7 protein miktarında artış olduğu gösterilmiştir (62).

Endometrial koruyucu etkiye bakıldığında androjenik etkileri güçlü olan progesteronların (Örn;Nortesteron deriveleri) daha etkili olduğu bildirilmektedir (62-70).

Çalışmamızda progesteronların tüm etki mekanizmalarını dikkate alarak HRT tedavisinde güçlü androjenik etkisi olan levonorgestrel'i, iyi düzeyde endometriumu koruyucu etkisinden faydalanıp, sistemik istenmeyen etkilerinin oluşmasını azaltma için Levonorgestrel içeren intra-uterin-sistem (LNG-IUS) olarak hastalarımıza uyguladık. Hastalarımızın ikinci grubuna ise oral sadece LNG içeren preparat ülkemiz de mevcut olmadığı için androjenik etkisinin olduğunu bildiğimiz MPA'yı oral olarak HRT amaçlı kullandık. Böylece iki progesteron môlekülünün benzer ve farklı olan etkilerini karşılaştırdık.

MIRENA

MIRENA (SHERING®) ya da Levonorgestrel içeren rahim içi sistem (LNG-RİS) son yıllarda jinekolojideki en önemli gelişmelerden biridir. Başlangıçta sadece kontrasepsiyon için önerilmesine rağmen çeşitli klinik durumlarda geniş ve başarılı kullanım alanı bulmuştur. LNG-RİS güvenli, etkili, uzun süreli bir kontraseptif araçtır. Ek olarak normal periyodlu ve menorajili kadınlarda menstrüel kan kaybı miktarını azaltır. Adenomyozis ve endometriyozis gibi benign jinekolojik hastalıkların tedavisinde ve özellikle son beş yılda kombine hormon replasman tedavisinde progestin komponenti olarak kullanılmaktadır. Uterus boşluğuna salınan günlük düşük doz, sadece endometriyumda yüksek ve sabit levonorgestrel konsantrasyonlarına yol açar. Bu dokulardaki sabit konsantrasyonlar sistemik etkili yöntemlerle elde edilenden çok daha yüksektir. Bununla birlikte, endometriyum üzerindeki bu güçlü lokal etkinin kullanıcılar için bir çok sağlık yararı sağlaması beklenmiyordu. Etkisi (örn.endometriyum supresyonu) 5 yıl boyunca korunmaktadır (71-73). Araç LNG-RİS, dikey bir sap etrafında steroid rezervuarlı basit bir plastik T şeklinde baryum sülfat içeren bir araçtır. Bu rezervuar, polidimetilsiloksan elastomerle karıştırılan 52 mg levonorgestrel'den yapılan bir koldan oluşmaktadır. Bu kol dikey sapı

çevreler ve 24 saatte 20 mikrogr. Uterus içi salınımı düzenleyen bir zarla örtülüdür. Salınım hızı 5 yılda yavaşça yaklaşık 15 mikrogr. ve 7 yılda yaklaşık 12 mikrogr.'a düşer. Levonorgestrel 19 nortestosteron progestindir. Polidimetilsiloksan in vitro lokal ya da sistemik toksisitesi olmadığı gösterilmiş biyouyumlu bir materyaldir. Önerilen kullanım yılı 5 yıldır. Kullanımın 6. yılında araç çıkartılmalı ve yenisi yerleştirilmelidir (71-73).

MIRENA'nın Yerleştirilmesi;

Menstrüasyonaki kadında yerleştirme zamanı, siklusun ilk 10 günü esnasındadır. Pratikte yerleştirme, menstrüel kanama başlangıcından itibaren 3-10 gün içinde yapılır, fakat kanamanın son gününden 5 gün sonra yapılamaz. Menopoza girmiş bayanda yerleştirme zamanı olarak böyle bir kural yoktur, servikal os geçişi zorlaşırsa ya buji yardımı alınır ya da misoprostol uygulanarak serviks yumuşatılarak takılabilir. Mirena'nın yerleştirilmesi için eğitim şarttır. Çünkü diğer rahim içi araçlardan (RİA) farklıdır. Mirena'nın kendi yerleştiricisi vardır ve kullanımı pratik gerektirir. Bütün endometriyumu baskılamak için ve bütün endometriyal doku üzerine steroid verebilmek için aracın fundusa doğru bir şekilde yerleştirilmesi gerekir. Bu bir çok terapötik endikasyon için gereklidir. Gerekliğinde paraservikal lokal anestezi ve servikal kanalın 5 mm'ye kadar genişletilmesi uygulanabilir. Vajinal veya oral misoprostol (yerleştirmeden 10-12 saat önce 200 mikrogr.'lık tablet) paraservikal anestezi ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Araç, servikal kanaldan geçiş sırasında yerleştirme tüpü içindedir. Tüpün ucu servikal kanalın internal osunu geçtikten sonra aracın yan kolları ayrılır. Kolların açılmaya başlaması 15-30 saniye alır ve sonra araç yavaşça fundusa doğru pozisyon sağlanır. Bu yolla yerleştirme güvenlidir ve sonradan sonografi yapılmasına gerek yoktur. Mirenanın ultrason ile fark edilmesi eğitim ister çünkü rezervuar sonografik olarak neredeyse görünmezdir ve sadece gölgesi görülebilir. Yerleştirmeye ilgili pelvik enfeksiyonlar, yerleştirmeden önceki servikal enfeksiyonları tedavi ederek ve aseptik yerleştirme teknikleri kullanarak önlenabilir (110).

Yan kollar uterus boşluğunda çok yüksekte ayrılırsa açılmazlar ve aracı ileri itmek miyometriyuma penetrasyona yol açabilir. Sonraki birkaç ayda uterus kontraksiyonları aracı miyometriyum veya periton boşluğuna doğru itebilir. Sonuç olarak levonorgestrel uterus boşluğuna doğru salınımı yetersiz kalır. Böylece hormon tedavisi başlandığında yeterli endometrial korunma sağlanamamış olur.

MİRENA'nın HRT'de Kullanımı;

Estrojen replasman tedavisi kullanan kadınları endometriyal hiperplazi ve neoplaziye karşı korumak amacıyla progestinlerin kullanılması gereklidir (74). Levonorgestrel uterus içi salınımı hedef dokularda, endometriyum ve servikal kanal mukozasında güçlü bir lokal etkiye sahiptir. Endometriyumda, baskılanma ve anti proliferatif etki görülür. Proliferatif ve sekretuar endometriyum oldukça aktif bileşikler üretir (ör;prostaglandinler, estrojen ve estrojen/progesteron kaynaklı büyüme faktörleri ve diğer biyoaktif peptidler). Endometriyum baskılandığında bu bileşiklerin üretimi durur. Diğer yandan, progestin insülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini 1 gibi (IGFBP-1) proteinlerin sentezini uyarır. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF1 ve IGF2) endometriyumda steroid hormon etkilerini organize ettiklerine inanılmaktadır. Postmenopozal estrojen replasman tedavisi sırasında endometriyumun korunması veya kontrasepsiyon amaçlı LNG-RİS kullanan kadınların desidualize endometriyumlarında IGFBP-1 için güçlü sitoplazmik boyanma fark edilmiştir. Bu bulgular IGF-1 etkisinin IGFBP-1 tarafından baskılanmasının, LNG-RİS'nin endometriyumdaki progestin ve anti-estrojenik etkilerinin moleküler mekanizmalarından biri olabileceğini göstermektedir (75-76).

HRT'de progestinlerin rahim içine uygulanması 10 yıllık bir zaman periyodunca araştırılmıştır. Varila ve arkadaşları Estrojen replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda intrauterin levonorgestrel uygulamasının kullanımın 6. ayında endometrial hiperplaziye karşı tam koruma sağladığını ve endometrium supresyonunun 5 yıla kadar sürdüğünü bildirmişlerdir (77). Endometrium üzerinde yaptığı güçlü

supresyon nedeni ile biz çalışmamızda HRT amaçlı estrojen ile kombine olarak MIRENA kullandık.

Postmenopozal dönemde hormon tedavisi

Menopozda HRT Üzerinde Tartışmalar

HRT üzerinde son yıllarda tartışmaları başlatan geniş kapsamlı ana çalışmalar;

- 1) ERA (Herrington ve arkadaşları (78),
- 2) HERS (Grady ve arkadaşları (79),
- 3) WHI (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators) (80) ,
- 4) Million Women Study (81) olarak özetlenebilir.

HRT üzerine yapılan bu geniş çalışmalardaki verilerin mesajlarını şöyle özetleyebiliriz.

- 1) HRT kardiyovasküler hastalıkları önlemek amacı ile başlatılmamalı ve devam ettirilmemelidir.
- 2) Kronik hastalıkların önlenmesi amacıyla hangi yaşta olursa olsun kadınlarda uzun süreli (5 yıl ve üstünde) HRT önerilmemelidir.
- 3) Meme kanseri, venöz tromboemboli ve felç risklerindeki artış ödenmesi çok yüksek bedellerdir.
- 4) Estrojenler kadar kullanılan progesteronların da kimyasal yapısı önemlidir. Tüm bu preparatların kullanımı, kullanım dozu, kullanım yolu hastanın ihtiyacı doğrultusunda kar ve zarar düşünülerek özenle tercih edilmelidir.

Bu sonuçlardan sonra HT ciddi eleştiriler almış, bu durum çalışmaların güvenilirliğini sorgulayan tartışmalara yol açmıştır. Bu tartışmalar neticesinde hekimlerin alternatif tedavi arayışları artmıştır. Biz de çalışmamızda hastalarımıza estrojen ve progesteron kullanımında uygulama yollarını değiştirerek olumsuz etkileri en aza indirmeyi amaçladık

HRT SEÇİMİNDE TEMEL NOKTALAR

HRT'de kullanılacak değişik tipte estrogen ve progesteronlar bulunmaktadır. Bunların oral ya da parenteral formları vardır. Estrogen ve progesteronların tipleri ve verilme yolları organizmada değişik etkiler oluşturmaktadır. Bu etkilerdeki ortak özellikler dışında kişilerin içerdikleri reseptör yoğunluklarının farklılığı nedeniyle bireysel farklılıklarda oluşmaktadır. Bu nedenle hastalara en uygun hormon preparatının seçilmesi ve ilacın verilme şeklinin hastanın ihtiyacı doğrultusunda belirlenmesi gerekmektedir (82).

Oral yoldan verilen estrogen hormonlar, barsaktan emilerek splanik dolaşım ile direkt olarak karaciğere giderler. Karaciğer steroid hormonların metabolize oldukları yerdir. Bu şekilde karaciğere ulaşan steroid hormonlar direkt olarak karaciğere yüksek dozda geldiklerinden karaciğer fonksiyonlarında uyarıcı bir etki yaparlar. Bu nedenle olumlu etkilerinin yanında bazı olumsuz etkilerinin de görülmesine neden olurlar. Karaciğerdeki bu etkilere "FIRST PASS" etki denir. Bu etkiler şöyle sıralanabilir(82);

- 1) Karaciğerde hepatik protein sentezini değiştirirler. Albumin sentezini azaltıp sex hormon binding-globulin (SHBG) sentezini arttırırlar. Diğer etkilerden farklı olarak SHBG'nin artması olumlu bir etkidir.
- 2) Pıhtılaşma faktörlerinin yapımını arttırırlar.
- 3) Renin substratı ve Aldosteron sentezini arttırırlar.
- 4) İnsülin rezistansını arttırırlar.
- 5) Trigliseridleri arttırırlar (karaciğerde VLDL Apo B100 sentezini arttırarak bu etkiyi yaparlar).
- 6) Safranin steroid yükünü ve safra taşı oluşum riskini arttırırlar.

Parenteral verilen estrogenlerde ise "FIRST PASS" etki görülmez. Ayrıca FIRST PASS etkinin şiddeti de kullanılan estrogen çeşidine bağlı olarak değişir. Bu etki konjuge estrogenlerde en fazla, düşük doz estrogenlerde en az olmak üzere estrogenlerin tipine göre değişir.

Estrogenler gibi progesteronlarda oral yoldan verildiğinde karaciğerde bazı metabolitlere ayrılarak değişik etkiler gösterdiği

bilinmektedir. Ayrıca gestagenler türedikleri steroid yapıya göre değişik etkiler gösterebilmektedir. Örneğin 19-Nor-Testesteron türevleri LDL'yi artırıp HDL'yi ve SHBG düzeyini azaltabilirler (82). Tüm bunlar göz önüne alındığında şu sonuçlar ortaya çıkmaktadır;

- 1) Estrojen ve gestagen tipinin hastaya göre seçilmeli,
- 2) Hastaya en uygun ilaç verilme şekli hastanın ihtiyacı doğrultusunda belirlenmelidir.
- 3) HRT verilecek hastaların seçiminde önemli detaylar bilinmeli. Bunlar; hastanın yaşı ve kilosu, uterusun olup olmaması, menopoz sonrası geçen süre, hipertansiyon, diyabet ve KVV hikayesi, trombo emboli hikayesi ve riski, ailede kanser öyküsü, hastanın HRT alma isteği ve gerekliliği.

Bu sonuçlar nedeni ile çalışmamızda HRT amaçlı verdiğimiz progesteronu LNG-RİS şeklinde uygulayarak progesteronların oral kullanımında görülen olumsuz etkileri azaltırken istediğimiz endometrial korumayı en etkili şekilde sağlamayı amaçladık. Ayrıca yine sistemik istenmeyen olumsuz etkilerinden sakınmak için estrojeni transdermal olarak hastalarımıza uygulattık.

MATERYAL ve METOD

Fatih Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz Kliniği 'ne Eylül 2004 – Mart 2005 tarihleri arasında başvuran 80 erken postmenopozal hasta prospektif çalışmaya alındı. Aşağıdaki özelliklere sahip postmenopozal hastalar çalışmaya dahil edildi:

- 1) En az 1 yıldır adet görmeyen
- 2) Tüm hastalar erken postmenopozal dönemde ve menopoz süreleri 1-3 yıl arasında olan
- 3) Son 1 yıldır hormon tedavisi almayan
- 4) Cerrahi menopoz olmayan
- 5) Cinsel aktif
- 6) Erken postmenopozal dönemde olan.

Hastaların yaşı, menopoz süreleri, sigara, beslenme ve egzersiz alışkanlıkları, tedavi süresinde uyguladıkları beslenme ve egzersiz düzeni, HT kullanma öyküleri, ilave sistemik patolojilerin varlığı, ailede genital ve meme kanserlerinin öyküsü ve ailesel hiperlipidemi öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulandı.

Hastaların genel fizik, meme ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Bütün hastalardan tedavi öncesinde ve sonrasında papsmear testi ile birlikte vajinal kültür alınarak servikal ve vajinal patoloji varlığı araştırıldı. Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrasında endometrium kalınlıkları TV-USG ile değerlendirilerek endometrial patoloji araştırıldı ve bir problem saptanmadı. Hastaların tamamına tedavi öncesi ve sonrasında tarama amaçlı mammografi çekildi ve normal olarak değerlendirildi. Vajinal infeksiyon tespit edilen hastalara tedavi düzenlendi. Her hastanın tedavi öncesi ve sonrası kiloları, kan basınçları ölçülerek kaydedildi.

Birinci grup olarak seçilen 40 hastaya 1 yıl kesintisiz estradiol içeren flaster (Climara patch-Schering®) ile birlikte siklik 16-25.günler 10 gün süresince 10mg oral medroksi progesteron asetat verildi. İkinci grup olan 40 hastaya yine 1 yıl kesintisiz Climara patch ile birlikte

levonorgestrel içeren rahim içi araç (MIRENA-Schering®) uygulandı. Çalışmaya dahil edilen tüm kadınlar bilgilendirilerek, yazılı onayları alındı. Tüm hastalar çalışmayı tamamladı.

Çalışmaya alınan hastaların kan sodyum, potasyum, kalsium değerleri "ion-selectrae elektrode" yöntemi ile ölçüldü. Normal değer aralıkları; Na (136-146) mmol/l, K (3.5-5) mmol/l, Ca (8.2-10.4) mg/dl. Total protein, albümin gr/dl olarak "colorimetric assay" yöntemiyle ölçüldü. Normal değer aralıkları; Total protein (6.4-8.3) gr/dl, Albumin (3.5-5) gr/dl. Kan kreatinin, ALT, AST değerleri "hitachi 912" metodu (Roche®) ile çalışıldı. Normal değer aralığı; Kreatinin:0.6-1.2 mg/dl, ALT: 1-31 U/L, AST: 1-32 U/L. Kan üre değeri üreaz yöntemi ile çalışıldı. Normal değer aralığı; Üre:10-50 mg/dl.

Hastaların kan serumundan Aldosteron hormonu "chemiluminescent enzyme immunometric assay " tekniği kullanılarak (Immulate one bioDPC, bioDPC, USA) kit'i ile çalışıldı. Normal değer aralıkları ve birimleri; Aldosteron (20-240) ml. Aldosteron hormonu efor ve yaşa bağlı olarak değişebileceği bilindiği için hastaların kanları sabah istirahat sonrasında alındı.

Hastalara tedavi başlangıcında ve bitiminde 24 saatlik idrar toplatılarak, 24 saatlik idrarda K, Na, Ca atılımı "ion-selectrae elektrode" yöntemi ile çalışılarak hesaplandı, tedavi öncesi ve sonrası değerler her iki grupta kıyaslandı. Bu parametrelerin normal değer aralığı; Na (40-220) mEq/24s, K (25-125) mEq/24s, Ca (50-300) mg/24s. Yine 24 saatlik idrarda protein atılımın kantitatif değeri ve üre mg olarak "colorimetric assay" yöntemiyle çalışılarak, her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı. Bu parametrelerin normal değer aralığı; kantitatif protein (15-150) mg/24s, üre (12-20) mg/24s. Toplam 24 saatlik idrar volüm değerleri kaydedildi.

Hastaların tam kan sayımı yapılarak hemoglobulin ve hematokrit değerleri "Whole blood coulter analyzer flow cytometry" yöntemiyle hesaplandı. Hg normal değer aralığı (11.7-16) gr/dl, Hct ise % olarak normal değer aralığı (35-45) dir.

Hastaların subjektif yakınmaları tedavi öncesinde ve sonrasında sorgulandı. Bu subjektif yakınmalar özellikle progesteronun etkilerini hastaların hissettiklerini anlamak açısından anket şeklinde düzenlendi. Hastalara ödem (şişkinlik hissi), sık idrara çıkma (poliüri, polidipsi), kramp, kılınma, akne, cinsel istek durumu, depresyona yatkınlık(iç sıkıntı, gerginlik vb), anksiyete (sinirlilik) memelerde hassasiyet şikayetleri sorgulandı.

İstatiksel analiz SPSS versiyon v12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. İstatiksel analiz için Student's t testi ve χ^2 (Ki-kare) kullanıldı. % 95 güvenlik aralığında $p < 0.05$ değeri istatiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Prospektif planlanan bu çalışmayı 80 hasta tamamladı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması; MPA alan grup için 50.4 ± 1.5 , MIRENA grubu için 49.2 ± 1.91 yıl idi. Gruplar arasındaki yaş farkı ve menarş yaşı farkı çok az olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Hastaların tamamı en az 1 yıldır herhangi bir yoldan HT kullanmamış idi. Tüm hastalar cinsel olarak aktif idi. Her iki gruba alınan hastaların menopoza giriş yaşları, gravide, parite, abortus ve D&C sayıları, günlük tükettikleri sigara miktarları ve sigara kullanım süreleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 3).

TABLO 3: Grupların klinik özellikleri

	MPA	MIRENA	p
Yaş	50.4 ± 1.5	49.2 ± 1.91	0.002
Menarş yaşı	13.07 ± 0.61	13.4 ± 0.95	0.041
Menopoz yaşı	48.5 ± 1.32	47.8 ± 1.32	0.53
Gravide	3.1 ± 1.29	2.8 ± 1.1	0.206
Parite	2.0 ± 0.81	1.9 ± 0.8	0.584
Abortus ve D&C sayısı	1.2 ± 1.05	0.9 ± 0.8	0.165
Sigara miktarı/gün	4.40 ± 4.57	2.97 ± 3.45	0.12
Sigara içim süresi/yıl	6.40 ± 5.76	4.72 ± 5.25	0.17

Hastaların ilave sistemik patolojilerin sorgusunda, MPA alan grupta; 1 hastada HT (% 2), 2 hastada tiroid hastalığı öyküsü , 3 hastada varis vardı. Hastaların soygeçmişinde; 2 hastanın (% 5) birinci derece akrabalarında endometrium Ca öyküsü vardı. 3 hastanın (% 8.8) birinci derece akrabalarında meme Ca öyküsü mevcut idi. 2 hastada ailede vasküler hastalık, 11 hastada (% 27) ailede HT öyküsü, 4 hastada (% 10) ailede Tip II DM öyküsü, 2 hastanın (% 5) ailesinde MI hikayesi, 2 hastada (% 5) ailesel hiperlipidemi öyküsü vardı, 1 (% 2) hastanın birinci derece akrabalarında prematür menopoz öyküsü mevcut idi. MIRENA uygulanan grupta ilave sistemik hastalıklar; 4 hastada HT (% 10), 1 hastada (% 2) tiroid hastalığı öyküsü, 1 hastada (% 2) varis

vardı. Hastaların soygeçmişinde; 2 hastanın (% 5) birinci derece akrabalarında meme Ca öyküsü, 2 hastanın (%5) ikinci derece akrabalarında meme Ca öyküsü vardı. 10 hastada ailede HT (% 25) öyküsü, 5 hastada ailede Tip II DM (%12) öyküsü, 3 hastada (% 8.8) ailesel hiperlipidemi öyküsü mevcut idi. Tansiyon yüksekliği olan hastalar diyet ile takip ediliyordu, hastaların hiçbiri antihipertansif ilaç kullanmıyordu.

Hastalara tedavi başlangıcında günlük beslenme şekillerini kaydetmeleri istendi. Hastalara özellikle sebze ağırlıklı beslenme ya da sebze, meyve, et, tahıl her öğünde dengeli almaları öğütlendi. Hastaların tedavi süresince uyguladıkları beslenme düzenleri sınıflandırıldı, beslenme şekilleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

TABLO 4: Tedavi süresince hastaların beslenme şekli

Günlük beslenme miktarı ve çeşitleri	MPA	MİRENA
Her öğün 1 porsiyon ağırlıklı sebze	15	18
Her öğün 1 porsiyon ağırlıklı tahıl	3	0
Her öğün 1 porsiyon Ağırlıklı et	5	2
Her öğün 1 porsiyon tüm besinlerden	17	20

Hastalardan tedavi başlangıcında günlük normal yürüyüş dışında, haftalık hızlı tempo ile kalp atışlarını hızlandırarak yapılan spor amaçlı yürüyüş aktivitelerinin sürelerini kaydetmeleri istendi. Hastaların spor aktiviteleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5) .

TABLO 5: Tedavi süresince yapılan spor aktivite süreleri

Spor aktiviteleri	MPA	MİRENA
Yarım saat/hafta	1	0
1 saat/hafta	35	34
2 saat/hafta	4	6

Hastaların başlangıç hemoglobilin miktarları ve hemotokrit düzeyleri her iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$). Birinci gruba verilen siklik tedavi sonrası ve ikinci gruba verilen kesintisiz hormon tedavisi sonrası bakılan Hb, Hct değerleri birinci grupta bir miktar artış gösterdi ise de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$), ikinci grupta Hb ve Hct değerlerinin 1 yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği görüldü ($p<0.05$) (Tablo 6,7)

TABLO 6: Kan Hb Değerleri.

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
Hb önce	13.40±1.16	13.00±1.57	0.209
Hb sonra	13.47±0.9	13.70±0.9	0.293
P değeri	0.511	0.000	

TABLO 7: Kan Hct Değerleri

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
Hct önce	39.87±3.19	38.80±3.41	0.150
Hct sonra	39.57±3.40	39.96±2.97	0.577
P değeri	0.403	0.000	

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası kan üre ve kreatinin değerleri değerlendirilerek böbrek fonksiyonlarına olan etkiler araştırıldı. Her iki grubun kan üre ve kreatinin değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 8,9).

TABLO 8:Kan Üre Değerleri.

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
Üre önce	27.95±9.22	28.35±10.2	0.855
Üre sonra	27.22±9.78	26.25±7.84	0.624
P değeri	0.434	0.065	

TABLO 9: Kan Kreatinin Değerleri

	MPA+EE	MIRENA+EE	P değeri
Kreatinin önce	0.70±0.22	0.74±0.25	0.434
Kreatinin sonra	0.71±0.22	0.69±0.26	0.680
P değeri	0.670	0.126	

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası karaciğer enzimlerine bakılarak ilaçların KC üzerine olan etkileri araştırıldı. Başlangıç AST ve ALT değerlerinde her iki grupta istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrasında MPA alan grupta ALT ve AST değerlerinde artış olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.005$). Mirena grubunda ise ALT ve AST değerleri değişiklik göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 10,11)

TABLO 10 : AST Değerleri.

	MPA+EE	MIRENA+EE	P değeri
AST önce	21.00±5.64	22.80±7.80	0.241
AST sonra	25.42±9.56	22.60±7.65	0.149
P değeri	0.001	0.782	

TABLO 11: ALT Değerleri

	MPA+EE	MIRENA+EE	P değeri
ALT önce	20.37±6.44	21.37±8.82	0.564
ALT sonra	25.47±11.2	21.72±8.80	0.102
P değeri	0.003	0.683	

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası total protein ve albumin değerlerine bakılarak kaydedildi. Her iki grupta total protein değerleri başlangıçta istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrasında total protein değerleri her iki grupta bir miktar azalma gösterdi ancak oluşan değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı

bulunmadı ($p>0.05$). Kan albumin değerleri her iki grupta tedavi başlangıcında istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$). Tedavi sonrasında albumin değerleri hem MPA alan hem de MIRENA takılan hasta grubunda bir miktar azalma gösterdi. Bu değişiklik MPA grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ancak MIRENA grubunda anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 12,13).

TABLO 12 : Kan Total Protein Değerleri.

	MPA+EE	MIRENA+EE	P değeri
T.Protein önce	6.74±0.57	6.81±0.57	0.602
T.Protein sonra	6.65±0.49	6.77±0.50	0.266
P değeri	0.117	0.625	

TABLO 13: Kan Albumin Değerleri

	MPA+EE	MIRENA+EE	P değeri
Albumin önce	3.88±0.39	3.99±0.38	0.200
Albumin sonra	3.79±0.31	3.90±0.34	0.127
P değeri	0.039	0.052	

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan Ca değerleri ölçüldü. Tedavi başlangıcında iki grubun Ca değerleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$). Tedavi sonrasında MPA alan grupta kan Ca değeri bir miktar azalma gösterdi ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). MIRENA takılan grupta da kan Ca değeri anlamlı bir değişiklik göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 14).

Hastaların tedavi öncesi kan Na ve K değerleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$). Tedavi sonrasında MPA alan grupta kan Na düzeyinde bir miktar artış, kan K değerinde ise bir miktar azalma saptandı. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). MIRENA alan grupta ise kan Na değerinde bir miktar azalma, K değerinde ise bir miktar artış saptandı. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo- 15,16).

TABLO 14: Kan Ca Değerleri

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
Kan Ca önce	9.19±0.65	9.10±0.67	0.515
Kan Ca sonra	8.98±0.55	9.22±0.61	0.069
P değeri	0.150	0.393	

Tablo 15: Kan Na Değerleri

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
Kan Na önce	140±3.38	141±3.91	0.165
Kan Na sonra	141±3.83	139±3.20	0.043
P değeri	0.047	0.010	

TABLO 16: Kan K Değerleri

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
Kan K önce	4.15±0.41	4.03±0.41	0.207
Kan K sonra	3.98±0.29	4.17±0.34	0.011
P değeri	0.003	0.024	

Tedavi öncesi her iki grubun kan Aldosteron hormon değerleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$). Tedavi sonrasında MPA grubunda azalma yönünde, MİRENA grubunda hafif bir artış yönünde değişiklik oluştu ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

TABLO 17: Kan Aldosteron Değerleri.

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
Aldosteron önce	156±60.9	172±55.5	0.210
Aldosteron sonra	149±59.1	188±59.8	0.033
P değeri	0.089	0.072	

24 saatlik idrarda bakılan Na, K, Ca değerleri tedavi başlangıcında ve sonunda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 18,19,28).

Tablo 18: Tedavi Öncesi ve Sonrası 24 Saatlik İdrarda Ca Miktarları

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
24saatlik idrarda Ca önce	183±80	151±63	0.052
24saatlik idrarda Ca sonra	189±84	152±55	0.022
P değeri	0.267	0.661	

TABLO 19: 24 Saatlik İdrarda Na Miktarları

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
24saatlik idrarda Na önce	189±75.6	178±69.4	0.497
24saatlik idrarda Na sonra	185±85.1	182±70.5	0.875
P değeri	0.476	0.323	

TABLO 25: 24 Saatlik İdrarda K Miktarları

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
24saatlik idrarda K önce	48.25±22.4	44.50±19.6	0.429
24saatlik idrarda K sonra	48.10±20.01	44.15±19.6	0.376
P değeri	0.938	0.870	

Tedavi öncesi 24 saatlik idrarda bakılan kantitatif protein, idrar hacmi ve üre değerleri her iki grupta istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$). Tedavi sonrasında kantitatif protein değerleri ve volüm miktarı anlamlı bir değişiklik göstermedi ($p>0.05$). Ancak üre değerleri her iki grupta artış yönünde olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 21,22,23).

TABLO 21: 24 Saatlik İdrar Volüm Miktarları

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
24saatlik idrarda volüm önce	1722±239	1747±383	0.584
24saatlik idrarda volüm sonra	2171±242	2224±430	0.926
P değeri	0.254	0.273	

TABLO 22: 24 Saatlik İdrar Kantitatif Protein Miktarları

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
24saatlik idrarda K.Protein önce	154±57.0	178±79.9	0.128
24saatlik idrarda K.Protein sonra	179±63.9	201±118,9	0.318
P değeri	0.005	0.113	

TABLO 23: 24 Saatlik İdrar Üre Miktarları

	MPA+EE	MİRENA+EE	P değeri
24saatlik idrarda Üre önce	33.2±16.5	37.5±19.3	0.288
24saatlik idrarda Üre sonra	43.9±17.1	44.4±17.8	0.909
P değeri	0.000	0.009	

Hastaların vucut ağırlıkları başlangıçta istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$) ve tedavi sonrasında her iki grubun vucut ağırlıklarındaki değişiklik yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$)(Tablo 25).

TABLO 24:Vucud Ağırlıkları

	MPA	MİRENA	P değeri
Ağırlık(kg) önce	63.2 ± 4.7	63.6 ± 6.25	0.77
Ağırlık(kg) sonra	64.5 ± 4.8	64.3 ± 6.31	0.86
P değeri	0.240	0.2	

Hastaların sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değerleri tedavi öncesinde ve sonrasında ölçülerek kaydedildi.Tedavi öncesinde her iki grubun hem sistolik hem diastolik kan basıncı değerleri

istatistiksel olarak farklı idi ($p < 0.05$). Tedavi sonrasında 1. gruptaki hastaların tansiyon değerlerinde bir miktar artış görüldü ($p < 0.05$). Ancak 2. gruptaki hastalarda tansiyon değerlerinde hafif miktarda düşüş izlendi ($p < 0.05$) (Tablo 25,26).

TABLO 25:Sistolik Kan Basıncı Değerleri

	MPA	MİRENA	P değeri
Sistolik kan basıncı önce	116±12.77	128±13.93	0.000
Sistolik kan basıncı sonra	124±10.82	120±11.60	0.069
P değeri	0.000	0.000	

TABLO 26: Diastolik Kan Basıncı Değerleri

	MPA	MİRENA	P değeri
Diastolik kan basıncı önce	69.6±7.79	77.5±9.40	0.000
Diastolik kan basıncı önce	75.1±7.20	72.7±8.23	0.174
P değeri	0.000	0.000	

Hastaların subjektif yakınmaları tedavi öncesinde ve sonrasında sorgulanarak istatistiksel analizleri χ^2 (Ki-kare) ile yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrasında MPA alan grupta yüzdeler MİRENA grubundan yüksek saptandı. Ancak istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p > 0.05$) MPA grubunda daha belirgin olmak üzere her iki grupta tedavi sonrasında tüm parametrelerde yüzde olarak değişiklikler görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 27, 28, 29, 30).

Tablo 27: Hastaların Subjektif Yakınmaları-1

	Ödem yok	Ödem var	Poliüri yok	Poliüri var	Polidipsi yok	Polidipsi var
MPA tedavi öncesi	37 (%92)	3 (%7)	35 (%87)	5 (%12)	37 (%92)	3 (%7)
MPA tedavi sonrası	24 (%60)	16 (%40)	30 (%75)	10 (%25)	31 (%77)	9 (%22)
MİRENA tedavi öncesi	36 (%90)	4 (%10)	39 (%97)	1 (%2)	39 (%97)	1 (%2)
MİRENA tedavi sonrası	34 (%85)	6 (%15)	37 (%92)	3 (%7)	35 (%87)	5 (%12)

Tablo 28: Hastaların Subjektif Yakınmaları-2

		Hirsutizm yok	Hirsutizm var	Akne yok	Akne var	Cinsel istekte azalma	Cinsel istek normal
MPA	tedavi	35(%87)	5(%12)	35(%87)	2(%12)	28(%70)	12(%30)
MPA	tedavi	33(%82)	7(%17)	34(%85)	6(%15)	20(%50)	20(%50)
MİRENA	tedavi	36(%90)	4(%10)	39(%97)	1(%2)	18(%45)	22(%55)
MİRENA	tedavi	33(%82)	7(%17)	37(%92)	3(%7)	22(%55)	18(%45)

Tablo 29: Hastaların Subjektif Yakınmaları-3

	Depresyona yatkınlık yok	Depresyona yatkınlık var	Anksiyete yok	Anksiyete var
MPA tedavi öncesi	36(%90)	4(%10)	28(%70)	12(%30)
MPA tedavi sonrası	34(%85)	6(%15)	33(%82)	7(%17)
MİRENA tedavi öncesi	37(%92)	3(%7)	32(%80)	8(%20)
MİRENA tedavi öncesi	36(%90)	4(%10)	35(%87)	5(%12)

Tablo 30: Hastaların Subjektif Yakınmaları-4

	Kramp yok	Kramp var	Memede hassasiyet yok	Memede hassasiyet var
MPA tedavi öncesi	35 (%87)	5 (%12)	32(%80)	8(%20)
MPA tedavi sonrası	27 (%67)	13 (%32)	27(%67)	13(%32)
MİRENA tedavi öncesi	37 (%92)	3 (%7)	35(%87)	5(%12)
MİRENA tedavi öncesi	30 (%75)	10 (%25)	29(%72)	11(%27)

Tedavi süresince MPA grubunda düzenli siklik kanamalar sağlandı. MİRENA grubunda hastaların 15 hasta (%37) ilk 6 ay içerisinde oluşan düzensiz vajinal lekelenmeler nedeniyle telefonla bizleri bilgilendirdi. Ancak 6 aydan sonra vajinal lekelenme görülmedi.

TARTIŞMA

HT üzerinde son yıllarda tartışma başlatan geniş kapsamlı ana çalışmalar şunlardır; ERA (78), HERS (79), WHI (81) olarak özetlenebilir. Tüm bu randomize klinik çalışmaların en çok eleştirilen ortak yanları gerek ET gerekse estrojen+progesteron kombine tedavilerini ileri yaş gruplarında başlatmalarıdır (ortalama 64-67 yaş). Şüphesiz bu kadınlar özgeçmiş hikayelerinden de anlaşılacağı gibi önceden başlamış ateroskleroz bulguları taşımaktaydılar. Yine WHI çalışmasında HRT alan grupta ailede meme kanseri hikayesi ve alkol tüketimi kontrol grubundan daha fazla idi. Kontrol grubunda ise 25 yaş öncesi gebe kalmış kadınların sayısı daha fazlaydı. 25 yaşından önce doğum yapmış olmak meme kanseri için koruyucu faktör olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda HRT verilen hastaların doğum yapmamış olması, alkol kullanımının kontrol grubundan fazla olması gibi olumsuzluklarla birlikte HRT alan kadınlarda artmış meme kanseri ve tromboembolik hastalık riski görülmüş olması dikkat çekicidir. Bu çalışmalar ayrıca dikkatleri estrojenlerin yanında progesteronlara çekmiştir. Meme kanseri ve kardiovasküler risklerin progesteron alan gruplarda daha yüksek çıkması progesteronları sınıflandırmaya ve etki mekanizmalarına açıklık getirmeye yönelik çalışmaları arttırmıştır. Yapılan bu çalışmalar HT'nin koruyucu hekimlik anlayışı içinde verilemeyeceğini, hastanın yaşı, ek sistemik hastalıkları, aile hikayesi dikkate alınarak tedavinin hem estrojen kolunun seçimi ve uygulanış yolu, hem de progesteron kolunun seçimi, progesteronun tipi ve uygulanış yolunun tamamen yararı ve riskleri kişiye özelleştirilerek verilebileceği ve tedavinin devamlılığı en az yıllık mammografi takibi ile birlikte belli aralıklarla sistemik muayene yapılarak sağlanabileceği sonucuna varıldı. Bu çalışmalar ayrıca en az zarar ile HT'sini sağlamak amacıyla alternatif tedavi şemalarına hekimleri yönlendirmiştir. Biz de bu doğrultuda estrojeni oral yoldan vermeyerek KC üzerinden oluşacak first pass etki sonucunda meydana gelebilecek

olan sistemik yan etkileri azaltmak (bu etkiler; insülin direncinde artış, pıhtılaşma faktörlerinin sentezine bağlı tromboemboli vb) ve endometriumu korumak için eklememiz gereken progesteron hormonunu MIRENA uygulaması ile sağlayarak sistemik istenmeyen etkileri minimize ederken, istenilen lokal etkileri oluşturmayı amaçladık. Ayrıca benzer estrogen tedavisi verdiğimiz ikinci grup hastalarımıza siklik kullanımlı, oral progesteron ekleyerek oluşan sistemik etkileri iki grup arasında karşılaştırdık.

Çalışmamıza alınan erken postmenopozal dönemdeki hastaların demografik özelliklerinden sadece yaş ve menarş yaşları farklı diğer özellikleri benzerdi. Hastaların hayat tarzları ve beslenme konusunda bir standart sağlandı. Çalışma süresince; MPA alan gruptaki hastaların % 87 si günde 1 saat yürüyüş yapmış, %10 u günde 2 saat yürüyüş, % 2 si günde yarım saat yürüyüş yapmış. Bu gruptaki hastaların %37 si her öğün 1 porsiyon sebze ve meyve ağırlıklı beslenmiş, % 7 si ağırlıklı tahıl, % 12 si ağırlıklı et, % 42 si ise tüm gıdalardan her öğün 1 porsiyon olarak beslenmiştir. MIRENA uygulanan gruptaki hastaların %85 i günde 1 saat yürüyüş yapmış, %15 i günde 2 saat yürüyüş yapmış. Bu gruptaki hastaların % 45 i her öğün 1 porsiyon sebze ve meyve ağırlıklı beslenmiş, % 5 i ağırlıklı et, %50 si ise tüm gıdalardan her öğün 1 porsiyon olarak beslenmiştir. Ortalama vucut ağırlıkları her iki grubun tedavi öncesinde ve sonrasında istatistiksel olarak farksızdı. Ayrıca her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi vucut ağırlıkları tedavi sonrasında bir miktar artmış gözükse de bu değişiklik istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Kadınlarda reproduktif dönemde luteal fazdaki artmış metabolizma hızı, postmenopozal dönemde ortadan kalkmaktadır. Menopozla birlikte benzer kalori alımı ve hayat tarzı devam ederse kadın kaçınılmaz olarak kilo alacaktır (82). Ancak düzenli spor aktivitesi ve dengeli beslenme ile kilo artışı sınırlandırılabilir (82).

Progesteronların farklı etkileri farklı kimyasal yapılarından kaynaklanmaktadır. Progesteronların; antiestrogenik, estrogenik, androgenik, antiandrogenik, glukokortikoid, antimineralokortikoid ve

mineralokortikoid etkileri farklı reseptörlere etkileri sonucunda oluşmaktadır (62-70). Medroksiprogesteron asetat glukokortikoid aktiviteye sahip ve mineralokortikoid etkiler göstermekte, Levonorgestrel ise glukokortikoid ve mineralokortikoid aktivite göstermemektedir (62-70). Glukokortikoid etkilerden birtanesi de glukoneogenez dir. Glukoneogenez özellikle karaciğerde protein yıkımı ile glukoz üretimini sağlayan bir kimyasal olaydır (83-84). Çalışmamızda oral MPA kullandığımız grupta, 24 saatlik idrarda baktığımız üre miktarında istatistiksel artış saptadık, bu değişiklik glukoneogenezin sonucu olarak protein yıkım ürünü olan ürenin atılımının artmasının göstergesidir. Karaciğer glukoneogenezin yapıldığı organdır. Glukoneogenez ile glikojen depolanır. Karaciğere gelen laktat, pruvat gibi glukojen yıkım ürünleri ve aminoasitler transaminasyon işlemi ile glukojen sentezinde kullanılırlar ve bu işlem sonrasında aminoasitlerin yıkımından oluşan artık ürün üredir (85-86). Ancak glukokortikoid etkinliği olmadığı düşünülen LNG kullandığımız grupta da benzer etkinin görülmesi başka mekanizmalarında olabileceğini düşündürmüştür. LNG güçlü androjenik etkisi olan ve androjenik etkisi MPA dan daha fazla görülen bir progesterondur. Androjenlerinde KC üzerinden protein katabolizmasını arttırdığı bilinmektedir. Bu katabolik işlem özellikle glukojen sentezine yaramakta ve işlem sonrasında artık ürün olarak üre oluşmaktadır (85-86). Bu mekanizma bir miktarda böbreklerde oluşmaktadır. Bu metabolizmada görevli en önemli iki hormon insülin ve glukokortikoidlerdir. Progesteronların özellikle MPA nın glukokortikoid etkisi olduğu bilinmektedir (62-70). Ayrıca progesteronların kan insülin miktarını artırıcı etkileri mevcuttur (87-90). Çalışmamızda da bu etki gösterilmiştir. İnsülin hormonu ayrıca glukoneogenezde etkili bir hormondur (83-84). Glukoneogenezin artışı insülin direncine neden olan bir olaydır ve insülin direncide aynı şekilde glukoneogenez arttıran bir olaydır, böylece kısır bir döngü oluşmaktadır (83-84). Özellikle progesteronların bu kısır döngüye olan etkileri daha detaylı incelenmelidir. Ayrıca menopozda ve postmenopozda yaşa bağlı olarak

protein yıkımı artmaktadır. Tüm mekanizmalar düşünöldüğünde 24 saatlik idrarda her iki gruptaki hastalarımızın üre miktarının artmış olması açıklanabilir. Ancak bu konuda yeterli çalışmalar mevcut değildir, bu konuda geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

MPA nın mineralokortikoid etkilerine bağılı olarak kan Na seviyesinde artma, K seviyesinde oluşan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak 24 saatlik idrarda bakılan Na ve K değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterilemedi. Aldosteron düzeyinde meydana gelen azalma, MPA nın mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak mineralokortikoid hormonu gibi davranması sonucunda kan Na miktarında artma oluşması ile açıklanabilir. Kan Na düzeyinde artma sonrasında kan aldosteron düzeyinde azalma beklenebilir. Çalışmamızda MPA grubunda serum aldosteron düzeyi tedavi sonrasında bir miktar düşüş gösterdi ancak aldosteron düzeyindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. LNG-RİS uyguladığımız grupta ise kan Na miktarında azalma ve paralel olarak K düzeyinde artma oluştu. Bu değişiklik LNG nin mineralokortikoid reseptörlere bağlanmasına rağmen mineralokortikoid aktivite göstermemesi neticesinde Na tutulumunu azaltmaktadır. Çalışmamızda LNG-RİS uyguladığımız grupta kan Na düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak 24 saatlik idrarda Na ve K miktarındaki artış yönündeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. LNG nin aldosteron reseptörüne bağlanıp aldosteron etkinliği göstermemesi yarışmalı inhibisyona neden olabilmektedir bu durumu kompanse edebilmek için aldosteron hormonu sentezi uyarılarak aldosteron düzeyi vucut tarafından arttırılabilir. Çalışmamızda LNG-RİS uyguladığımız grupta kan aldosteron düzeyinde artış oluştu ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda bu bilgileri, bilinen biokimyasal mekanizmalar ile açıklamaya çalıştık. Ancak hipotez seviyesinde olan bu etkilerin geçerliliği için daha çok sayıda çalışma gerekmektedir.

Menopozdan sonra kardiyovasküler hastalıkların insidansında artış olduğu uzun süredir bilinmektedir. Estrojenin direk vazodilatör etkisi vardır (85). Bir çok epidemiyolojik çalışmada hormon tedavisi ile kardiyovasküler riskin azaldığı bildirilmiştir. Epidemiyolojik ve anjiyografik çalışmalar erken menopozlu kadınlarda estrojen tedavisinin kardiyovasküler hastalık riskini yaklaşık % 50 oranında azalttığı öne sürülmektedir (85). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hormon tedavisi ile KVH üzerinde estrojenden beklenen olumlu etkilerin görülmemesi dikkatleri estrojen ile kombine edilen progesteronların yol açabileceği olumsuz etkilere çekmiştir. Progesteronların Tansiyon arteriyel üzerinde olumsuz etkileri kullanılan moleküle göre değişmektedir. MPA kullanılan çalışmalarda tansiyon arteriyelde artış yönünde değişiklikler görülmüş ve bu etki daha çok MPA'nın su ve tuz tutucu etkisine bağlanmıştır (62-70). Progesteronların arteriol düzeyinde damar düz kasında ve intimasında yaptığı değişiklikler, kapiller yapıda oluşturduğu trombozisle diastolik akım direncini arttırabileceği düşünülmektedir (86). Ancak yapılan çalışmalarda varılan sonuç daha çok progesteronların su ve tuz tutucu etkilerinin tansiyon değişikliğinde daha fazla etkili olduğu yönündedir. MPA ile yapılan damar tonusu ile ilgili çalışmalarda MPA'nın intrasellüler kalsiyum miktarını artırarak damar tonusunu arttırdığı gösterilmiştir (91-92). Çalışmamızda MPA kullanılan grupta tansiyon değerleri bir miktar artış gösterdi ve bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. LNG-RIS uygulanan grupta ise hastaların tansiyon değerlerinde az miktarda azalma saptandı ve bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu etkinin LNG'nin Aldosteron reseptörüne bağlanma özelliğinin olmasına rağmen su ve tuz tutucu etkisinin olmaması, reseptöre bağlanıp Aldosterona kısmen yarışmalı inhibisyon yaparak su ve tuz tutulumun azalması nedeniyle meydana gelebileceği düşünüldü.

Çalışmamızda her iki grupta 24 saatlik idrar kalsiyum atılımındaki değişiklik artma yönünde anlamlı bulundu. Bu menopozla birlikte

böbreklerden kalsiyum emiliminin azalması (93-94) ile açıklanabilir. Çalışmamızda kan kalsiyum düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Hormonların sıklıkla metabolize oldukları organ karaciğerdir. Bu nedenle hormonların özellikle oral kullanımlarında görülen karaciğerdeki ilk yıkımlarına bağlı oluşan metabolik ürünleri kadar karaciğerde işleyen biokimyasal reaksiyonlara olan etkileri ve karaciğer fonksiyonları üzerinde oluşturdukları etkileri de önemlidir. Serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) ölçümleri pek çok tarama testi içinde yer almaktadır. Bu enzimler aslında vücuttaki dokuların çoğunda bulunmakla birlikte, en sık olarak karaciğer hastalığı olan hastalarda yükselmekte. Karaciğerde hasar olduğuna işaret etmektedir (95). Çalışmamızda oral kullanılan tek ilaç MPA grubundadır. Tedavi bitiminde MPA grubunda ALT ve AST değerlerinde saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve karaciğer enzim değerleri yükselen hastaların tedavileri bir yıl tamamlanınca sonlandırıldı. Karaciğer fonksiyonlarından ilk bozulan mekanizmaların başında bazı serum proteinlerin sentezi gelir (121). Çalışmamızda MPA grubunda albumin miktarında azalma olduğu görüldü. Ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Serum albumin miktarındaki azalma progesteronların oral kullanımına bağlı olarak karaciğer fonksiyonlarında oluşan bozulma sonucunda olabilir. Ancak bir diğer neden ise progesteronların glukoneogenez yapıcı etkilerinin olması albumin gibi proteinlerin sentezinde azalmaya neden olabilmektedir.

Menopozla birlikte vajinal kanama kesileceği için hastaların hemoglobulin ve hemotokrit miktarları yükselecektir. Özellikle kesintisiz hormon tedavisi alan hastalarda belirgin Hgb ve Hct artışı beklenmektedir (96). Çalışmamızda hem kesintisiz HRT uyguladığımız MIRENA grubunda hem de siklik HRT uyguladığımız MPA grubunda Hb ve Hct değerleri artış gösterdi. Bu artış MIRENA grubunda beklendiği gibi daha belirgin oluşmuştur.

Çalışmamızda progesteronların diğer sistemik etkilerine bağlı hastaların yakınmaları anket şeklinde sorulmuştur. Bu yakınmalar ödem, poliüri, polidipsi, Hirsutizm, akne, cinsel istek değişiklikleri, depresyona yatkın mood hali, anksiyete, kramp ile memede hassasiyetten oluşmaktadır. Progesteronların glukokortikoid ve mineralokortikoid etkilerine bağlı olarak şişkinlik, idrar miktarında değişiklikler oluşabilir. Androjenik etkilerine bağlı olarak kılınma ve akne görülebilir (97). Ayrıca androjenik etkilerinin gücüne bağlı olarak cinsel istekte de artış ya da azalış yönünde etkiler görülebilir. Progesteronların genel olarak mood değişiklikleri yaptığı, anksiyete oluşturduğu bilinmektedir (97). Özellikle reproduktif çağda ovulasyondan sonra oluşan mood değişikliklerden progesteron hormonunun artışı suçlanmaktadır. Kramp daha çok menopozla birlikte kalsiyumun, böbreklerden tutulumunun azalması, bağırsaktan emiliminin azalması, kemik turnoverın yavaşlaması nedeniyle kan düzeyinin düşmesi ile açıklanmaktadır. Memede hassasiyet hem progesteron hem de estrojenin meme dokusuna olan etkisine bağlı olarak sıklıkla karşılaştığımız bir yakınmadır. Bazende hastaların meme kanserinden korkularından kaynaklanan abartılı yakınmaları olabilir. Levonorgesterolün günlük dozu oral alınan progesteronlara göre düşük ve kanda belli düzeyde seyredip pik yapmamasına rağmen bazı kadınlar hormonal kullanıma bağlı olduğu düşünülen yan etkiler yaşar. Bunlar akne ve diğer cilt problemleri, kilo değişiklikleri, bulantı, baş ağrısı, depresyon ve diğer duyu durum değişiklikleri, göğüslerde hassasiyettir. Avrupa çok merkezli çalışmasında tüm yan etkilerden dolayı ilk yılda bırakma hızı bakırlı RİA kullanan kadınlarda % 0.1 iken LNG-RİS kullanan kadınlarda % 2.7 olarak bildirilmiştir (98). Bir başka çalışmada ilk yıl sırasında LNG-RİS kullananlarda hormonal nedenlerden dolayı bırakma oranı % 0.7 olmuştur ve bu oran, bakırlı RİA kullananlardan farklı değildir (99). Avrupa çok merkezli çalışmasında hormonal nedenlerden dolayı LNG-RİS'i bırakma oranı her yıl artmış ve 3 yılda kümülatif olarak % 6.4 olmuştur. Bu oran bakırlı

RİA kullanan kadınlardaki bırakma oranı olan % 0.6'dan oldukça fazladır. Çalışma 5. yıla devam ettiğinde hormonal nedenlerden dolayı bırakma oranı LNG-RİS kullananlarda % 8.4, bakırlı RİA kullananlarda % 1.1 olmuştur (100). 5 yılda LNG-RİS kullanımının bırakılması için dört neden gösterilmiştir. Depresyon % 2.9, akne % 2.3, başağrısı % 1.9 ve kilo alımı % 1.5.

Çalışmamızda MPA grubunda daha çok şişkinlik ön planda iken, MİRENA grubu belirgin olarak şişkinlikten yakınmadı. Memede hassasiyet iki grupta da aynı oranda hissedildi. Çalışmamızda progesteron kullanımına bağlı subjektif yakınmalara bakıldığında MPA grubunda MİRENA grubundan daha belirgin olmak üzere her iki grupta da bir miktar hissedildiği gözlemlendi ancak hastaların hiç biri subjektif yakınmalar nedeni ile tedaviyi bırakmadı.

SONUÇ:

Çalışmamızda hormon tedavisinde alternatif seçenek olarak transdermal estrojen ile MIRENA (LNG-RİS) uygulamasını kullandık. Ayrıca transdermal estrojen ile birlikte oral olarak siklik MPA verdiğimiz hastaların sonuçları ile karşılaştırdık. MPA kullandığımız hastalarda endometrium üzerinde yeterli koruyucu etki oluştu ve hastaların vazomotor semptomlarında yeterince düzelme izlendi. Ancak MPA'nın sistemik etkileri olarak; karaciğer protein sentezinde hafif bozukluk, karaciğer enzimlerinde hafif artış, mineralokortikoid etkiye bağlı tansiyon arteriyelde hafif değişikliklerin olması uzun süre MPA'nın oral kullanımı ile ilgili endişeler oluşturmuştur. LNG-RİS uyguladığımız hastalarda ise MPA kullanan hastalarda oluşan olumsuz etkiler gözükmedi. MIRENA'nın ihtiva ettiği progesteron LNG dir. LNG güçlü androjenik etkileri olan progesteron olmasına rağmen lokal kullanımı nedeniyle sistemik istenmeyen etkiler saptanmazken lokal etkileri ve özellikle uterus koruyucu etkileri bakımından güvenilir bulundu. MIRENA+transdermal estrojen, hormon tedavisinde MPA+transdermal estrojen tedavisinden daha güvenlidir ve iyi bir alternatif tedavi seçeneğidir.

**MENOPOZAL KADINLARDA MIRENA UYGULANMASI İLE ORAL
MEDROKSİPROGESTERON-ASETAT KULLANIMININ SİSTEMİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. DİLEK DOĞAN

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda Postmenopozal kadınlarda Hormon Replasman Tedavi amaçlı MIRENA uygulaması ile oral MPA kullanımı sonrasında oluşan lokal ve sistemik etkilerin karşılaştırılması amaçlandı.

MATERYAL VE METOD: Prospektif planlanan bu çalışmaya Fatih Üniversitesi Hastanesi Menopoz Ünitesi'ne başvuran, en az 1 yıldır hormon tedavisi almayan, doğal menopozda, cinsel aktif 80 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara transdermal estrogen ile MPA her ayın son 10 günü süresince 10 mg/gün olarak verildi. İkinci gruptaki hastalara yine transdermal estrogen ile MIRENA (LNG-RIS) uygulandı. Başlangıç ve 1 yıl sonunda sistemik etkiler karşılaştırıldı. Çalışmanın istatistik analizi Student's t-test ve χ^2 ile yapıldı.

BULGULAR: Tedavi başlangıcı ve 1 yıl sonunda bakılan sistemik etkiler olarak; Serum elektrolit dengesi her iki grupta değişim gösterdi ancak aldosteron değerleri önemli değişim göstermedi. MPA grubunda karaciğer üzerinde bazı olumsuz etkiler oluştu. Hastalarda tedaviyi bırakacak derecede subjektif yakınmalar gözlenmedi.

SONUÇ: MIRENA+transdermal estrogen, MPA+transdermal estrogen rejiminden daha güvenlidir.

COMPARISON OF THE SYSTEMIC EFFECTS BETWEEN THE APPLICATION OF MIRENA AND ORAL MEDROXIPROGESTERONE-ACETATE (MPA)

Dr.Dilek DOĞAN

ABSTRACT

OBJECTIVE:To compare the local and systemic effects on postmenopausal women after the use of oral MPA, and MIRENA for hormone replacement treatment.

MATERIAL AND METHODS: 80 patients who applied to Fatih Üniversite menopause unit are included in this prospective study. They are sexually active, natural menopausal, and not having hormonal treatment for at least 1 year. Patients are divided into two groups. First group are treated with 10 mg/day MPA and transdermal estrogen in the last ten days of every month. Second group receive transdermal estrogen together with the application of MIRENA (LNG-RIS). Systemic effects are evaluated at the beginning and end of the year. Statistical analysis is performed on the data with Student's t-test and χ^2 analysis.

RESULTS: Differences in the systemic effects between the start and after one year are: Electrolyte balance changed in both groups; however aldosterone levels didn't show significant change. Tansion blood pressure increased, and there were some adverse effects in the liver in the MPA group. The level of subjective complaints from the patients were not so serious to end the treatment.

CONCLUSION: MIRENA+transdermal estrogen is safer than the MPA + transdermal estrogen method.

KAYNAKLAR

1. Koster A. Change-of-life anticipations, attitudes and experiences among middle-aged Danish women. *Health Care Women Int* 1991;12:1
2. Riphagen FE. Intrauterine application of progestins in hormone replacement therapy: a review. *Climacteric*. 2000 ;3:199-211.
3. Johnson SR. Menopause and hormone replacement therapy. *Med Clin North Am* 1998;82:297-320.
4. Speroff L. The perimenopause definitions, demography, and physiology. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2002;29:397-410.
5. Johnson SR. Menopause and hormone replacement therapy. *Med Clin North Am* 1998;82:297-320.
6. Woods NF, Faan RN, Ellen Sullivan Mitchell RN. Perimenopause: an update. *Nurs Clin N Am* 2004;39:117-129.
7. Chong RV, Plouffe L, Schoffer K. Physiology of the menopause. *Comprehensive Management of menopause*. Springer Verlag, New York 1994, ss 3-10
8. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve Menopoz, Güneş Kitabevi, Ankara 1996, ss 1315-1351.
9. Chong RV, Plouffe L, Schoffer K. Physiology of the menopause. *Comprehensive Management of menopause*. Springer Verlag, New York 1994, ss 10-13
10. Seckin NC, Bilge SA, Oztürk TN, The menopausal age, related factors and climacteric symptoms in Turkish women, *Maturitas*. 1998 20; 30: 37-40.
11. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği "Hormon Replasman Tedavisi" Konsensus Grubu Kararları, 23-24 Kasım 2002 Abant-Bolu.
12. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med*. 1985;103:350-356.
13. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, Cramer D, Hennekens CH. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol*. 1983 ;117:651-658.
14. Midgette AS, Baron JA. Cigarette smoking and the risk of natural menopause. *Epidemiology*. 1990 ;1: 474-480.
15. MacMahon B, Worcester J. Age at menopause. United States--1960-1962. *Vital Health Stat 1*. 1966 ;11:1-20.
16. Torgerson DJ, Avenell A, Russell IT, Reid DM. Factors associated with onset of menopause in women aged 45-49. *Maturitas*. 1994;19:83-92.
17. Baird DD, Tylavsky FA, Anderson JJB. Do vegetarians have earlier menopause? *Am J Epidemiol* 1988;907
18. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Alcohol consumption may influence onset of the menopause. *BMJ*. 1997;315:188.
19. Katsouyanni K, Boyle P, Trichopoulos D. Diet and urine Estrogens among postmenopausal women. *Oncology*. 1991;48:490-494.
20. Ginsburg ES, Mello NK, Mendelson JH, Barbieri RL, Teoh SK, Rothman M, Gao X, Sholar JW. Effects of alcohol ingestion on Estrogens in postmenopausal women. *JAMA*. 1996 ;276:1747-1751.
21. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1875-1880.
22. Cassou B, Derriennic F, Monfort C, Dell'Accio P, Touranchet A. Risk factors of early menopause in two generations of gainfully employed French women. *Maturitas*. 1997;26:165-174.
23. Soules M, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Menopause* 2001;8:402-407.

24. National Institute on Aging. Staging Reproductive Aging Workshop.2001. Deer Valley,Utah. 2001.
25. O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW. Menstrual Cycle Variability and the Perimenopause. *American Journal of Human Biology* 2001;13: 465–478.
26. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old.*Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:772-780.
27. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas.* 1992 ;14:103-115.
28. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, Burger HG. Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol.* 1996 ;88: 437-442.
29. Hahn PM, Wong J, Reid RL.Menopausal-like hot flashes reported in women of reproductive age. *Fertil Steril.* 1998;70:913-918.
30. Hunter M. The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas.* 1992;14:117-126.
31. Oldenhave A, Netelenbos C. Pathogenesis of climacteric complaints:ready for the change? *Lancet.* 1994;343:649-653.
32. Casper RF, Yen SS.Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol.* 1985; 22: 293-312.
33. Casper RF, Graves GR, Reid RL. Objective measurement of hot flushes associated with the premenstrual syndrome. *Fertil Steril.* 1987 ;47:341-344.
34. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flashes. *Maturitas.* 1997;27:203-214.
35. Barbieri RL, Berga SL, Chang RJ, et al. Managing the perimenopause.APGO Educational Series on Women's Health Issues. Wahhington, DC: Association of Professors of Gynecology and Obstetrics; 2001.
36. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci.* 1997;314:228-231.
37. Smith RN, Studd JW. Recent advances in hormone replacement therapy. *Br J Hosp Med.* 1993;49:799-808.
38. Dennerstein L, Smith AMA, Morse CA, Burger GH. Sexuality and the menopause. *J Psychosomat Obstet Gynecol* 1994;15:59–66.
39. Dennerstein L, Dudley E, Burger H: Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001;76:456–460.
40. Dennerstein L, Smith AMA, Morse CA, Burger H. Sexuality and the menopause. *J Psychosom Obstet Gyneacol* 1994;15:59–66.
41. Dennerstein L, Dudley E, Hopper J, Burger H. Sexuality, hormones and the menopausal transition. *Maturitas* 1997,26:83–93.
42. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Well-being and the menopausal transition. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1997;18:95-101.
43. Dennerstein L, Dudley E, Hopper J, et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351–358.
44. Avis N, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001;4:243–249.
45. Woods NF, Mitchell ES. Pathways to depressed mood for midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Res Nurs Health* 1997;20:119–129.
46. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000 ;96 :351-358.
47. Ayers JW, Gidwani GP. The "luteal breast": hormonal and sonographic investigation of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia. *Fertil Steril.* 1983;40:779-784.

48. Bungay GT, Vessey MP, McPherson CK. Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause. *Br Med J*. 1980 Jul 19;281(6234):181-183.
49. Nieves JW, Golden AL, Siris E, Kelsey JL, Lindsay R. Teenage and current calcium intake are related to bone mineral density of the hip and forearm in women aged 30-39 years. *Am J Epidemiol*. 1995;141:342-351.
50. Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM. Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2001;16:148-156.
51. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrinol Rev* 1998;19:397-428.
52. Douchi T, Yamamoto S, Oki T, et al. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre- and postmenopausal women. *Maturitas* 2000;34:261-266.
53. del Puente A, Postiglione A, Esposito-del Puente A, Carpinelli, A, Romano M, Oriente P. Peripheral body fat has a protective role on bone mineral density in elderly women. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:690-693.
54. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995;332:767-773.
55. 154. World Health Organization. Assessment of fracture risks and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series. Geneva: WHO; 1994
56. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999, pp 643-724.
57. Biberoglu KO, Yildiz A, Kandemir O. Bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 1993 ;41:153-157.
58. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-1767.
59. Abdalla HI, Hart DM, Lindsay R, Leggate I, Hooke A. Prevention of bone mineral loss in postmenopausal women by norethisterone. *Obstet Gynecol*. 1985 ;66:789-792.
60. Atasü T, Şahmay S. Klimakterium ve menopoz. *Jinekoloji. Üniversal dil hizmetleri ve yayıncılık A.Ş.*, Ankara 1996, pp 635-648.
61. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med*. 1994 ;154:2349-2355.
62. Regine Sitruk-Ware, Daniel R. Mishell, Jr. *Progestins and Antiprogestins in Clinical Practice*. 2000.
63. Wiegratz I, Kuhl H. Progestogen therapies: differences in clinical effects? *Trends Endocrinol Metab*. 2004 ;15:277-85.
64. Benagiano G, Primiero FM, Farris M. Clinical profile of contraceptive progestins. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004 ;9:182-193.
65. Kuhl H. Pharmacology of Estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005 Aug;8 Suppl 1:3-63
66. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2004 ;47:277-283.
67. Sitruk-Ware R. Progestins in hormonal therapy (HT) today, tomorrow and the next day: a roundtable discussion. *Steroids*. 2003 ;68:973-979.
68. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003 ;46:7-16.
69. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits. *Menopause*. 2002 ;9:6-15.
70. Collins DC. Sex hormone receptor binding, progestin selectivity, and the new oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 ;170:1508-1513.
71. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine systems. *Semin Reprod Med*. 2001 ;19:355-363.

72. McGavigan CJ, Cameron IT. The Mirena levonorgestrel system. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39:973-984.
73. Mishell DR Jr. Intrauterine devices. *Curr Ther Endocrinol Metab*. 1997;6:285-292
74. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitte D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-312.
75. Phillips V, Graham CT, Manek S, McCluggage WG. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology. *J Clin Pathol* 2003;56:305-307.
76. Pekonen F, Nyman T, Latteenmaki P. Intrauterine progestin induces continuous insulin-like growth factor-binding protein production in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 660-664.
77. Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001;76:969-673.
78. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of Estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000 ;343:522-529.
79. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of Estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 ;288:321-333.
80. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of Estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 ;288:321-333.
81. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women's study. *Lancet* 2003; 362:419-427.
82. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999, pp 725-781
83. Robert K. Murray, Daryl K. Granner, Peter A. Mayes, Victor W. Rodwell. *Harper's Biochemistry*. a LANGE medical book, 1998.
84. Arthur C. Guyton, John E. Hall. *Textbook Of Medical Physiology*, 1997.
85. Shoupe D. *Hormone Replacement Therapy: Reassessing the Risks and Benefits- The McGraw-Hill Companies*, 1999.
86. Sitruk-Ware R. Progestins and cardiovascular risk markers. *Steroids*. 2000 ;65:651-658.
87. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A possible bimodal effect of Estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril*. 1993;60:664-667.
88. Godsland IF, Gangar K, Walton C, Cust MP, Whitehead MI, Wynn V, Stevenson JC. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism*. 1993 ;42:846-853.
89. De Cleyen K, Buytaert P, Coppens M. Carbohydrate metabolism during hormonal substitution therapy. *Maturitas*. 1989 ;11:235-242.
90. 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.

91. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine Estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 ;17:217-221.
92. Williams JK, Honore EK, Washburn SA, Clarkson TB. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys. *J Am Coll Cardiol.* 1994 ;24:1757-1761.
93. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal Estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA.* 1997 ;277:543-547.
94. Sowers MR, Jannausch M, McConnell D, Little R, Greendale GA, Finkelstein JS, Neer RM, Johnston J, Ettinger B. Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 ;91:1261-1267
95. Biswas A, Biswas S, Viegas OA. Effect of etonogestrel subdermal contraceptive implant (Implanon) on liver function tests --a randomized comparative study with Norplant implants. *Contraception.* 2004 ;70:379-382.
96. Perrot-Applanat M, Groyer-Picard MT, Garcia E, Lorenzo F, Milgrom E. Immunocytochemical demonstration of Estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology.* 1988 ;123:1511-1519.
97. Hargrove J, Osteen KG: An alternative method of hormone replacement therapy using the natural sex steroids . *Infer. Anal Reproductive Med. Clinics of North American,* 1995, Vol 6:4
98. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. 12 month report of an European multicenter study. *Contraception* 1987;36:169-179.
99. Sivin I, Alvarez F, Diaz J. Intrauterine contraception with copper and with levonorgestrel: a randomized study of the Tcu380Ag and levonorgestrel 20mcg/d devices. *Contraception* 1984;30:443-456.
100. Gökaslan H. HRT ve Jinekolojik kanserler. 5. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi. 2006.

KISALTMALAR:

1. HT: Hormon tedavisi
2. HRT: Hormon replasman tedavisi
3. ET: Estrojen tedavisi
4. ERT: Estrojen replasman tedavisi
5. MPA: Medroksiprogesterone asetat
6. LNG: Levonorgestrel
7. MIRENA: Levonorgestrel içeren özel rahim içi sistem, Schering®
8. LNG-RİS: Levonorgestrel içeren rahim içi sistem.
9. Climara patch: Estradiol içeren flaster (Schering®)
10. E: Estrojen
11. P: Progesteron
12. AE: Anti-estrojenik
13. EE: Estrojenik
14. AND: Androjenik
15. AA: Anti-androjenik
16. GLU: Glukokortikoid
17. MC: Mineralokortikoid
18. AM: Antimineralokortikoid
19. AR: Androjen reseptör
20. CBG: Corticoid-binding globulin
21. ER: Estrojen reseptör
22. GR: Glucocorticoid reseptör
23. MR: Mineralocorticoid reseptör
24. PR: Progesterone reseptör
25. SHBG: sex hormone-binding globulin
26. IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
27. IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein