

Dr. Ferit SARAÇOĞLU

MENOPOZ ve HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ Osteoporoz, Kardiyovasküler Hastalıklar, Karbonhidrat Metabolizması ve Kanser Gelişimi vb Üzerindeki Etkileri

MENOPAUSE and HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Effects on Osteoporosis, Cardiovascular
Diseases, Carbonhydrate Metabolism and
Cancer Development

ÖZET

Toplumlarda beklenen yaşam oranı arttıkça menopozdaki kadın nüfusu da önemli bir artış göstermektedir. Uzun süre fizyolojik bir olay olarak kabul edilen menopozun artık hızlı yaşlanma ve vazomotor semptomların ötesinde kemiklerde, kardiyovasküler sistemde, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında yaptığı değişikliklerle önemli sağlık sorunları yarattığı bilinmekte ve önlemler alınmak istenmektedir. Premenopozal dönemden itibaren osteoporoz belirgin şekilde hızlanmakta HRT ile durmaktadır. Kanda menopozu takiben HDL/LDL kolesterol oranı bozulmakta, arterioskleroz, plak oluşumu artmakta, insulin rezistansı, EDRF'deki azalmaya bağlı olarak vasküler rezistansta artma ortaya çıkmakta ve bütün bunlar hormon replasman tedavisiyle engellenebilmektedir. Bu amaçla çeşitli estrogen preparatları oral veya transdermal yoldan verilmekte ve çoğunlukla iyi tolere edilmektedir. Tedavinin iki kontrendikasyonu hastada ağır karaciğer hastalıkları ve meme Ca olmasıdır. Tedavinin yan etkileri endometrium Ca oranındaki ve 10 yıllık kullanımdan sonra ortaya çıkan meme kanseri riskindeki hafif artıştır.

Anahtar Sözcükler: Menopoz, HRT, Osteoporoz, Koroner Arter Hastalığı, Meme kanseri, Endometrium kanseri.

ABSTRACT

Number of women in menopause age is rapidly increasing in western societies. Menopause was accepted as a physiologic condition before the mid 80s. However, today it is clearly understood that after menopause osteoporosis, changes in lipid and carbohydrate metabolism, cardiovascular system, arteriosclerosis, vascular tones and their complications are important health problems for geriatric women. Changes in LDL/HDL cholesterol ratio, diminished EDRF release and increase of plaque formation in coronary arteries causes increased rate of cardiovascular diseases, and hypertension. Type II diabetes rate is increased after menopause due to increased insulin resistance. Bone mass loss causes increased rate of fractures and related problems. All these changes beyond vasomotor symptoms and genital atrophy are corrected by hormone replacement therapy. Two contraindications of the therapy are the presence of serious liver problems and breast carcinoma. Side effect of the therapy are minimal. Slight increase of the breast cancer (after 10 years) and endometrium cancer rates are the important ones.

Key Words: Menopause, HRT, Osteoporosis, Coronary Vascular Diseases, Breast Ca, Endometrium Ca.

Geliş: 25.08 1998

Kabul: 19.10.1998

Ankara Numune Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği-ANKARA

İletişim: Doç Dr. Ferit SARAÇOĞLU: Ankara Numune Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi-ANKARA Tel. (0312)31030 30

Menopoz kelime anlamıyla adetten kesilme demektir. Uzun yıllar ilgilenilmemiş ve normal, fizyolojik bir olay olarak kabul edilmiştir. Menopozdan hemen önceki döneme premenopoz, sonrasınaysa postmenopoz denilmektedir. Ancak hem premenopoz hem de postmenopoz dönemini içerisine alan klimakterik terimi de çok kullanılmaktadır. Premenopozal dönem kişiye ve topluma göre değişmekte olup 35-40 yaşlarında başlar ve 55-60 yaşına kadar uzanabilir. Amerika'da perimenopozal yaş ortalama 47.5, menopoz yaşı ise 51.3'tür. Gelişmiş ülkelerde ortalama kadın yaşam süresi yaklaşık 80 yıl olup bunun %40'ı (33 yıl) menopoz döneminde geçmektedir (53). Dolayısıyla kadın hayatının çok önemli bir bölümü menopoz döneminde geçmektedir. Halbuki menopozla ilgili bilgilerimiz son 10 yılda yapılan araştırmalarla belirli bir noktaya gelebilmiş ve pek çok yeni uygulamaya geçilmiştir.

1950'den itibaren hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde 60 yaşın üzerindeki nüfus artmaktadır. Bu dönemde >60 yaş nüfusun % 60'ı gelişmiş ülkelerde, % 40'ı ise gelişmekte olan ülkelerdeydi. Ancak gelişmiş ülkelerdeki nüfus artış hızınının düşüşü nedeniyle bu oran 2025 yılında gelişmiş ülkelerde %30 gelişmekte olanlarda %70 şeklinde olacaktır (22). Bu gelişmekte olan ülkelerde nüfus kontrolü, anne ve bebek mortalite ve morbiditesini düşürmek kadar yaşlı kadınların bakımını da önemli hale getirmektedir. ABD'de 1900 yılında 65 yaşın üzerindeki kadınlar toplam kadın nüfusunun %4'ünü oluşturmaktaydı ve beklenen yaşam süresi 49 yıldır, 1991 deyse bu yaş grubundaki kadınlar nüfusun %17'sini oluşturmaktadır ve beklenen yaşam süresi kadınlar için 78.9 yaşa ulaşmıştır (73). Bu değişimlerin 2025 yılında ABD ve pek çok gelişmiş ülkede nüfus piramidinin dörtgenleşmesine yol açması beklenmektedir. Ayrıca artan 65 yaş üzerindeki nüfusta kadın/erkek oranı 2.6/1 olacaktır ve toplumda bu yaş grubundaki kadınlar çoğunluğu oluşturacaktır (53). Ülkemizde de yaşam süresinde artma olmakla birlikte eğrinin dörtgenleşmesi söz konusu değildir.

Yaşlı kadın sayısındaki artış kadınların sosyal yaşantılarında da değişiklikler yaratmıştır. Artık kadınların çocuklarına ve torunlarına ilaveten yaşlanan annelerine de bakmaları gerekmektedir. Bu kadınlarda yalnızlığa ilaveten stress inkontinansı, yatalaklığa yol açan osteoporoz vb hastalıklar, romatizmal problemler, kardiyovasküler sorunlar, depresyon, kronik hastalıklar ve kanser aynı yaş grubundaki erkeklerden önemli oranda daha sık görülmektedir. Dünyanın her yanında özellikle kocaları ölmüş, dul ya da hiç evlenmemiş yaşlı kadınlar önemli ekonomik ve sosyal sıkıntılar da çekmektedir (37). Ekonomik olarak üretmeyen ama sürekli tüketen, artan sosyal ve sağlık harcamaları olan bu yaşlı insanlar için şimdiden alt ve üst yapıda uygun değişikliklerin ve hazırlıkların yapılması gerekmektedir. Örneğin Avustralya'da 1985 yılında 60 yaş üzerindeki nüfusun oranı %10.5'ken, tüm hastane yataklarının %40'ı, toplam sağlık bütçesininse %28'i bu gruba harcanmıştır. Duruma sağlık personeli yönünden bakıldığında, uzmanların, pratisyenlerin, aile hekimlerinin ve hemşirelerin eğitimlerinde geriatriye önem verilmesi gerekmektedir.

Kadınlarda menstruel sikluslar 40 yaşından itibaren yükselen FSH seviyesine ve anovuluar sikluslara bağlı olarak uzamaya ve çoğunlukla daha fazla olmaya başlar (37,47,48). Bu değişiklikler genellikle menopozdan 2-8 yıl önce başlar (31). E2 ve LH da 6 ay-1 yıl öncesine kadar herhangi bir değişiklik saptanmaz, ancak inhibin 35-40 yaşından itibaren azalmaya başlar ve bu azalma 40 yaşından sonra daha da hızlanır (3 1,44). FSH daki artış yaklaşık 20 misli, LH'daki 4 mislidir. Bu artışlar postmenopozal 1-3 yıl içerisinde en üst noktaya ulaşır. Ancak estrogen yapımı menopozdan sonra devam etmez. Mevcut estradiol periferde estrondan dönüşümle ortaya çıkmaktadır. Bu nedenledir ki şişmanlarda E2 seviyesi zayıflardan daha yüksektir. Menopozdan önce vücuttaki testosteronun %25'i, androstenedionunda %50'si overde yapılırken, menopoz sonrası androstenedion yapımı %50 oranında azalır ve total androjen seviyesi düşer (28,41).

Diğer bir değişim de yaşa bağlı olarak overdeki follikül sayısının hızla azalmasıdır (44). Azalma 37-38 yaşından itibaren hızlanır ve 38 yaşın altındaki kadınlara göre follikül yitirme hızı 2-3 misli artar (28). Bu 35 yaşından itibaren başlayıp 40 yaşından sonra da hızlanan fertilitedeki düşüşün de nedenidir. Perimenopozal dönemde FSH ve LH da yükselme, E2 de düşme şeklinde geçici değişikliklere rastlanabilmektedir (31). Bu nedenle menopoz tanısı konduktan sonra (LH >40 IU/L FSH >30 I U/L, E2 <20 pg/ml) 1 yıl daha korunulması önerilmektedir.

Cerrahi olarak menopoza giren kadınlarda bir premenopozal geçiş dönemi yoktur. FSH, LH, E2 ve androjenlerdeki değişiklik ameliyattan hemen sonra ani olarak başlar (15). Estrojen ve androjenlerdeki düşüş tabii menopoza girenlerden daha fazladır. Ayrıca ameliyatı takibeden ilk ay içerisinde sitokinlerin seviyesinde (İnterlökin (IL)1ve 6 vb) ve kemik metabolizmasıyla ilgili hormonların seviyelerinde önemli değişimler olur.

Perimenopozal dönem her hastada semptomlu değildir. Hollanda'da 39-63 yaşları arasındaki 5213 kadında yapılan bir çalışmada, düzenli adet gören kadınların %41.1 'inin terleme, %15.4 ününde ateş basması gibi vazomotor semptomlarının olduğu saptanmıştır (52). Menopoza, yani son adete yaklaştıkça bu semptomlar artmakta (%85), erken postmenopozal dönemdeyse hafifçe azalmaktadır (%57). Vazomotor semptomlar menopoz sonrası ortalama 5 yıl daha devam etmektedir. Bu çalışmada premenopozal dönem ortalama 5.5 yıl olarak hesaplanmaktadır. Pek çok çalışma vazomotor semptomlar olan terleme, çarpıntı, ateş basmasının gerginlik, yorgunluk, uykusuzluk, depresyon, çabuk sinirlenme, unutkanlık, labialarda kaşıntı, dysuri gibi genel şikayetlerle birlikte olduğunu göstermektedir.

Perimenopozal semptomların şiddetiyle toplumun kültürünün, menopoza bakış açısının yakın ilişkisi bulunmaktadır. Örneğin Japonlar menopoza hayatın normal bir evresi olarak kabul ettiklerinden vazomotor semptomlar %20 oranında görülmekte buna karşın Amerikalı ve Kanadalı kadınlardaysa %75 oranında görülmektedir (40). Postmenopozal kadınların yaklaşık %15'i vazomotor semptomlarının yaşam kalitelerini düşürecek kadar şiddetli olduğunu belirtmektedir. Bazı kadınlar ateş basmasından 30-60 saniye önce bir aura dönemi yaşayarak, ateş

basacağını hissedebilmektedir. Ateş basmaları süre olarak birkaç saniyeden, birkaç dakikaya kadar uzayabilmektedir. Ancak sıcak ortamlarda daha şiddetli, sık ve uzun süreli olmaktadır. Soğukta ise tam tersi geçerlidir (35). İnsanların psikolojik durumları azalan estrojenlerden etkilenmekte ve buna bağlı depresyon, iritabilite, uykusuzluk gibi semptomlar kolaylıkla kendini göstermektedir.

Premenopoz dönemindeki kadınların klimakterium konusunda eğitilmeleri gerekmektedir. Bu dönemde sıcak basmalarıyla başvuran kadınlarda FSH'daki yükselme araştırılırken aynı zamanda tiroid ve diğer hastalıklar yönünden de araştırılmalıdır.

Menopoz sonrası günlük estrojen yapımı yaklaşık 45 mg/24 saattir ve bunun çoğu androstenedionun periferdeki dönüşümünden oluşur. Bu dönemdeki androjen/estrojen oranındaki dramatik değişime, artmış androjenlere bağlı olarak hafif bir hirsutizme veya vücut tüylenmesinde fazlalığa neden olur (41).

Estrojen eksikliğine bağlı olarak çeşitli dokularda atrofi başlar, sekonder seks karakterlerinde gerileme olur. İntravajinal epitelde, introitus ve vulva epitelinde atrofi olur. Vajende epitel incilir, ragalar kaybolur, vajen boyu kısalmır, elastikliği azalır, cinsel uyarılarla lubrikasyon yeteneği azalır (10). Vulvada subkütan yağ dokusu azalırken epidermiste incilir. Bu değişimler menopozal kadında dispareunia, pururitis, vajinitis ve vajinal stenoz gibi nedenlerle cinsel disfonksiyona neden olur. Ancak cinsel ilişkinin kendisi genital sistemdeki dolaşımı artıran önemli bir faktör olduğundan cinsel olarak aktif yaşlı kadınlarda vajinal atrofi daha azdır.

Üriner sistemde de estrojen eksikliğine bağlı olarak mesane ve ürethra mukozasında incelme başlar. Bu nedenle dysuriye neden olan bakteriyel ürethrit, urge inkontinansı, sık idrara gitme, sistit ve üriner sistem enfeksiyonu oranında artma olur. Postmenopozal kadınlarda ürethral karünkül adı verilen polipoid gelişimler de olabilir (10).

Yaşlanma ve estrojendeki eksilmeye bağlı olarak ciltte kollojende, dolayısıyla cilt kalınlığında azalma başlar (14). Ciltte ve kemiklerdeki kollojen Tip I kollajendir. Kollajen turnoveri artmakta ve kollojen kalitesi düşmektedir. Bu nedenle ciltte incelme ve sarkmalar meydana gelir.

Menopozla bağlı olarak gelişen osteoporoz ve kardiyovasküler değişiklikler bu bölümün sonunda iki ayrı konu olarak ele alınacaktır.

Uzun süredir menopozla giren kadında cinsel isteklerin azaldığı düşünülmüştür. Her ne kadar estrojen eksikliğinin yol açtığı fiziksel değişiklikler nedeniyle bu kadınların ilişkide bazı zorlukları olsaydı da duygu ve isteklerinde herhangi bir azalma olduğuna dair delil yoktur. Genel mood değişikliği, ateş basmaları ve çarpıntılarının yol açtığı uykusuzluk, yorgunluk gibi nedenler, vajinadaki değişikliklere bağlı gelişen kuruluk kadınların kendilerini kötü hissetmelerine ve cinselliği arka plana itmelerine neden olmaktadır. Ayrıca aile içi ilişkiler, sosyokültürel faktörler vb kadının libidosu ve cinsel fonksiyonları üzerinde etkili olmaktadır. Yapılan bir çalışma 60-70 yaş arasında libidoyu kadın seks hormonları değil kişisel ilişkilerinin ve yaşam koşullarının etkilediğini göstermiştir (1). Bu nedenlerle

hastalara anatomik değişiklikler ve cinsel fonksiyonlarla ilgili verilecek eğitim, özellikle kendini menopoz sonrası cinsel açıdan kötü ve yetersiz düşünen kadınlar için emosyonel açıdan büyük destek sağlayacaktır.

Yetişkin bir kadın yaşı ilerledikçe obesite (BMT'nin 85. persentilin üzerinde olması) insidansı yaklaşık 3 misli artmaktadır ve 65 yaşında plato yapmaktadır (4). Obesite cilt altı dokusundaki yağ hücrelerinde aşırı trigliserid birikmesidir. Getirdiği risklerse arterioskleroz, hipertansiyon, diabetes, hiperkolesterolemia ve hipertrigliseridemia dır. Bu risklerse kardiyovasküler hastalıklar ve sonuçta ölüme yol açarlar. Obesite nedeniyle vücutta bazal insulin sekresyonu artmakta ancak artan yağ dokusu nedeniyle vücudun insuline hassasiyeti azalmakta, yani insulin rezistansı gelişmektedir. Obeslerde yağ dokusunda, karaciğerde ve kaslarda insulin reseptörlerinin sayısı azalmaktadır. Zaten artan insulin sekresyonu nedeniyle de reseptörler down regüle olduklarından cevapsızlığa bağlı olarak trigliseridler katabolize olamamakta, dolaşımdaki serbest yağ asitleri artmaktadır. Sonuçta HDL-Kolesterol azalırken LDL-Kolesterol artmaktadır. Bu fizyolojik ve metabolik değişimler arteriosklerozun en önemli nedenidir. Çalışmalar obeslerde koroner arter hastalıklarının 3 misli fazla olduğunu göstermektedir (45).

Diabet kronik bir metabolik hastalık olup karbonhidrat intoleransı ve hiperglisemi ile karakterizedir. Bozulan karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması nedeniyle hiperglisemi gelişmekte buysa arteriosklerozu, mikrovasküler ve periferik vasküler bozukluklara yol açmaktadır. Tip I diabet genç yaşta başlarken (insulin sentezleyen hücrelere karşı antikorların oluştuğu otoimmün, herediter durum), Tip II diabet yaşlılarda, çoğunlukla da obeslerde gelişen, insuline direnç ve hiperglisemi ile karakterize. insuline bağımlı olmayan diabetir. Tip II diabet 65 yaşındaki kadınların yaklaşık %9'unda, 85 yaşın üzerindeyse %25'inde görülür (7). Yani Tip II diabet için iki risk faktörü yaş ve obesitedir, aile hikayesinin de önemi vardır.

Tip II diabet hastalarında insulin rezistansı ve hiperinsülinemi 15-25 yıl önceden başlamaktadır. Bu nedenle hangi kadınlarda ileride tip II diabetle karşılaşılacağı önceden tahmin edilebilir (7). İnsuline bağımlı olmayan diabette gelişen mikrovasküler değişiklikler nedeniyle mortalite ve morbidite normal kişilere göre önemli oranda fazladır. Tip II diabet hastalarında tedaviye rağmen 8 yıl içerisinde çeşitli kronik hastalıklar (koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, periferik vasküler hastalıklar vb) ortaya çıkmaktadır. Bunların en önemlisi kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyondur, zaten hastaların çoğu da bu nedenlerden kaybedilirler. Tip II diabetiklerin % 5-20'sinde böbrek yetmezliğine kadar giden renal değişimler de ortaya çıkmaktadır. Renal patolojilerin ilk bulgusu proteinüridir. Ayrıca retinopati, nöropati, ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı direncin azalması da söz konusu olabilir.

Menopozdaki hastaların diabetten korunabilmesi için obeslerin ideal vücut kilosuna inmeleri, normal ağırlıktaki-lerinse fiziksel aktivite ve ekzersizlerini artırmaları teşvik edilmelidir. Bunlara rağmen tip II diabet gelişenlereyse gerekli farmakolojik ajanlarla yardımcı olunmalıdır.

Estrojenler bazı beyin yapıları üzerine etki yaparak kognitif fonksiyonları etkilemektedir. Birçok çalışma cerrahi ya da tıbbi menopoz sonrası hormon replasman tedavisi alanlarda kognitif fonksiyonların önemli derecede daha iyi olduğunu göstermiştir (5). İleri yaşlarda kadınlarda Alzheimer hastalığı demansa neden olarak hayat kalitesini çok bozan, prevalansı 65 yaşından sonra her 5 yılda bir ikiye katlayan, kadınlarda 3 misli fazla görülen, ve 85 yaşındaki kadınların yaklaşık yarısında bulunan bir hastalıktır. Alzheimer hastalığının da estrojenle ilişkisi olabileceği düşünülmüş ve bu nedenle yapılan çalışmalar hastalığın HRT alanlarda çok daha geç başladığı ve ilerlemesinin daha yavaş olduğu, ya da hastalarda HRT'nin iyi yönde gelişmeler sağladığı saptanmıştır (54).

Yaşlılarda timusun atrofisi, hücrel immünyetede azalma, antikör cevabının azalması, anormal immünglobulin ve antikör yapımları nedeniyle immün sistemde zayıflama söz konusudur. Bu nedenle esas olarak bakteriyel enfeksiyonların ve bazı viral enfeksiyonların (grip, herpes zoster vb) görülme sıklığı ve şiddetli seyretme oranı artmıştır. Bakteriyel enfeksiyonlar (özellikle üriner enfeksiyonlar ve pnemoni) yaşlılardaki ölümlerin %30'undan sorumludur.

İmmün sistem kişilerin kanserden korunmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Yaşlılarda immün sistemdeki zayıflama kanser insidansında artmaya neden olmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı Ölümlerin %24'ü akeiğer ca. %18 I meme ca., %11', kolon ve rektum ca., %5.6 over ca., %4.1 endometriyum ve serviks ca.'dan olmaktadır. Kanser gelişiminde nedenlerin %50'sinin de yaşam tarzı ile ilişkili olduğu (sigara, obezite, diyet, enfeksiyonlar, doğurganlık ve cinsel davranışlar gibi) bilinmektedir. Bu nedenle kanser profilaksisi amacıyla hastalardan sigarayı bırakmaları, yıllık pelvik muayene ve smear yaptırılmaları, her ay kendilerine meme muayenesi yapmaları, 40-50 yaş arasında riski yüksek olmayanlarda 2 yılda bir, 50 yaşın üzerinde veya riski yüksek kadınlarda yıllık mamografilerin çekilmesi, yılda bir kez gaitada gizli kan bakılmasını, karsinojenik ajanlardan uzak durulmasını, lüzumsuz ilaç kullanılmamasını, gereksiz röntgen çekilmemesini, uzun süre güneş ışığında kalınmamasını, liften zengin, yağ içeriği düşük bir diyet almasını, meyve ve sebze yi bol tüketirken az kırmızı et almasını, alkol almamasını, fazla kilolarını vermesini, ve düzenli ekzersiz yapmasını önermek gerekmektedir.

Yaşlı hastalarda karaciğer ve böbreklerdeki değişimler nedeniyle ilaçların farmakokinetiklerinde değişimler vardır. Bu nedenle yaşlılara ilaç verilirken bu değişimlerin, ayrıca ilaç etkileşimlerinin dikkate alınması gerekmektedir. Yaşlıların çeşitli nedenlerle çok sayıda başka ilaçlarda kullanmakta olabileceği hatırdan çıkartılmamalı, ilaçlarını nasıl kullanacağı iyice anlatılmalı, gerekirse de bir kağıda şematik olarak yazılıp verilmelidir.

OSTEOPOROZ

Osteoporoz kemik dokusunun mineral içeriğindeki/kütlesindeki azalma ve mikroarkitektüründeki bozulmadır. Kemik mineral dansitesindeki azalma 1-2.5 standart deviasyon arasında olduğunda buna osteopeni (kemik kütlesinde azalma), 2.5 SD'dan fazla olduğundaysa osteoporoz denilir

(81). Bu azalmanın etkisiyle kırılma riski armakta ve önemli sosyal problemlere ve ekonomik kayıplara yol açılmaktadır. En sık kırılan kemikler vertebralr, femur başı ve bilek (Colles kırığı), daha az olarak kaburga, humerus ve pelvis kırıklarıdır. Osteoporoza bağlı kırıkların yaklaşık %20-30'u femur başında olmaktadır. Femur başı kırıklarının mortalitesi gelişmiş ülkeler de dahi %15-20 olup, hasta yaşasa bile %50'si yardımsız yürüyemez hale gelmektedir (11.20, 21,49,61,68),

Kemiklerden meydana gelen insan iskeletinin %80'i kompakt kemiklerden, geri kalanı ise spongioz (trabeküler) kemiklerden meydana gelmektedir. İskelet vücuda destek olmanın dışında hayati organları korumakta, kasların bağlanmasını sağlamakta ve kalsiyum gibi aktif minarelerin depolanmasını sağlamaktadır.

Kemik dokusu kollajen, kollajen olmayan proteinler, proteoglikanlar osteokalsinden oluşan bir organik matriksten ve hidroksiapetit ile osteonektinden oluşan minerallerden meydana gelir. Osteokalsin (kemik GLA proteini) pıhtılaşma faktörleri gibi vit K'ya bağımlı, gamma karboksiglutamik asit içeren, kalsiyumu bağlayan bir proteindir. Osteonektin ise fosfoproteinlere, hidroksiapetit ve kollajene afinitesi çok yüksek bir protein olup minerallerin bağlanmasını ve stabilizasyonunu sağlar (21),

İnsan vücudunda tüm kemiklerde, kompakt kemiklerde spongiozlardan daha yavaş olmak üzere sürekli bir yıkım ve yeniden yapım olayı vardır. Buna kemiklerin yeniden şekillenmesi adı verilir (Bone Remodelling). Böylece iskelet sistemindeki mikrotahribatlar giderilirken, homeostatik ihtiyaçlar için gerekli miktardaki kalsiyumun dolaşıma geçmesi de sağlanmaktadır. Bir yeniden şekillenme döngüsü aşağıdaki olaylar zincirini takip eder; 1- Aktivasyon 2- Kemik yüzey hücrelerinin kontraksiyonu 3- Osteoklastların bölgeye füzyonu 4- Kemikte rezorpsiyon 5- Howship lakünalarının oluşumu 6- Osteoblastların ve kemik iliği mezenşimal hücrelerinin bölgeye infiltrasyonu 7- Organik matriks yapımı ve yüzeyel hücrelerin rezorbe olan sahayı kaplamalarıdır. Bir yeniden şekillenme döngüsü yaklaşık 100 gündür. Esas olarak kemiklerin iç yüzlerinde ve intrakortikal alanlarda meydana gelir. Periostal yüzeylerde ise (tendonların bağlantı yerleri hariç) çok daha yavaştır.

Kemiklerde yeniden şekillenmeyi etkileyen faktörler üç başlık halinde incelenebilir;

- 1- Kemik rezorpsiyonunu uyarıcılar (Tablo 1)
- 2- Kemik rezorpsiyonunu engelleyenler (Tablo 2)
- 3- Kemik yapımını uyarıcılar (Tablo 3)

Tablo-1: Kemik rezorpsiyonunu uyarıcı faktörler

Paratiroid Hormon (PTH)
E serisi prostoglandinler
I alfa 25 (OH) ₂ Vit D
Tiroid hormon
Monokinler
Lenfokinler
İnterleukin I

Tablo-2: Kemik rezorpsiyonunu engelleyen faktörler

İnterferonlar
Kalsitonin
Estrojenler
Diğer seks steroidleri

Tablo-3: Kemik büyümesini ve osteoblastik aktiviteyi artıran faktörler

Kemikte yapılan büyüme faktörü
İnsulin
Somatomedinler
Prostaglandinler (düşük dozlarda)
Testosteron
Progesteron
Elektriksel uyarılar

Gençlik döneminde yeniden şekillenmedeki denge hep yapının lehinedir. Böylece trabeküler kemiklerde (örn. vertebralar) 25-30 yaşta, kortikal kemiklerde (örn. femur) 35-40 yaşta kemik dokusu yapımındaki fazlalığın etkisiyle en üst düzeye ulaşır. Bundan sonra ise yıkımdaki artışa bağlı olarak sürekli bir kemik kaybı başlar. 85-90 yaşına kadar kadınlar kemik dokularının %45-50'sini erkeklerse %20-30'unu kaybederler. Kemik kaybı yıllık ortalama %0.25-1 civarındadır. Ancak bu oran kadınlarda premenopozal dönemde %2-3'e yükselir ve menopoz sonrası 5-10 yıl daha bu şiddette sürer. Kadınlarda kemik kaybının %75'i menopozdan sonraki 15 yıl içerisinde olur ve yaştan bağımsızdır (60). Hızlanan kemik kaybının nedeni azalmış estrojen ve progesteron (önemi çok daha azdır) yapımıdır. Trabeküler kemiklerdeki kayıp (%50) genellikle kortikallerden (%30) daha fazladır.

Kemik kütleindeki azalma kırık riskini de beraberinde getirmektedir. Yapılan çalışmalar kırılma riskinin yaştan bağımsız olduğunu ancak kemik dokusuyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Kemik doku dansitesi 1 g/cm^2 'nin altına düşmesi hem femurda hem de vertebralarda kırılma sınırını oluşturmaktadır. Bu sınıra ulaşıldığında kırık oluşması için şiddetli bir travma gerekmemektedir. Ancak kırılmalarda sadece osteoporozun yeterli neden olduğunu söylemek yanlış olur. Kemiklerdeki intrinsek anomalilerin neden olduğu mikrohasarlar, şekil bozuklukları, mineral dengesizlikleri ve yaşlılığa bağlı osteomalasi de önemli nedenlerdir.

Osteoporoz oluşum nedenine göre primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır (Tablo 4 ve 5). Primer osteoporoz juvenil, idiopatik ve involusyonel olarak kendi içerisinde üç grupta incelenir. İnvolusyonel grupta yaşlanma ya da menopoza bağlı olan Tip 1 ve 2 ile ilgili detaylar Tablo 6'da gösterilmiştir. Primer osteoporoz için bugün bilinen risk faktörleri ileri yaş, cinsiyet (kadınlar), bazı ırklar (Asyalılarda, Kafkasyalılarda), yapı olarak zayıf ve minyon tipler, cerrahi ya da prematür menopoz vakaları, ailede osteoporoz öyküsünün bulunması, sigara ve alkol tüketimi, hareketsizlik, nutrisyonel sorunlar ve yetersiz kalsiyum alımı sayılabilir. Halen araştırılmakta olan bir faktör de genetik risk fak-

törleridir. Vitamin D reseptörlerini kodlayan genlerle ilgili genetik varyasyonlar olduğu saptanmıştır. Bu farklılıklar nedeniyle de bazı insanlarda osteoporozu yatkinlik oluşturmaktadır (33).

Tablo-4: Osteoporozun tipleri

A- Primer Osteoporoz
Juvenil Osteoporoz
İdiopatik Osteoporoz
İnvolusyonel Osteoporoz
Tip 1
Tip 2
B- Sekonder Osteoporoz

Tablo-5: Sekonder osteoporozu yol açan hastalıklar**A- Endokrin Hastalıklar**

Hipogonadizm
Ovarian agenezis
Hiperadrenokortisizm
Hipertiroidi
Hiperparatiroidi
Diabet?
Akromegali

B- Gastrointestinal Hastalıklar

Subtotal gastrektomi
Malabsorbsiyon sendromu
Kronik obstruktif sarılık
Primer bilier siroz
Ağır malnutrisyon
Anoreksia nervoza
Alaktazi

C- Kemik İliği Hastalıkları

Multiple myeloma
Sistemik mastositozis
Dissemine kanser

D- Bağ Dokusu Hastalıkları

Osteogenezis imperfecta
Homosistinuri
Ehler Danlos Sendromu
Marfan Sendromu

E- Diğer Hastalıklar

İmmobilizasyon
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
Kronik alkolizm
Kronik heparin uygulamaları
Romatoid Artrit

Tablo-6: Involyusyonel osteoporoz

	TİP 1	TİP 2
Yaş (yıl)	51-70	> 70
Cinsiyet (kadın/erkek)	6/2	2/1
Kemik kaybının tipi	Esas olarak trabeküler	Trabeküler ve kortikal
Kemik kaybının hızı	Hızlanmıştır	Hızlanmamıştır
Kırık yeri	Vertebra (ezilme kırığı)	Vertebra (çok sayıda, kama ve radius gibi kırık) ve kalça
Paratiroid fonksiyonu	Azalmı	Artar
Kalsiyum emilimi	Azalmı	Azalmı
Aktif Vit D ye dönüşüm	Sekonder azalma	Primer azalma
Neden	Menapoz	Yaşlanma

Yaşlanma osteoblastik aktivitede azalma, kalsiyum absorpsiyonunda azalma, serum immünoreaktif parat hormonundaki artma ve yetersiz kalsitonin yapımı gibi nedenlerle osteoporozu yol açmaktadır. Estrojen eksikliği ise kemik rezorpsiyonundaki artma, PTH yapımında azalma, aktif vit D yapımında azalma ve kalsiyum emiliminde azalma ile etkisini göstermektedir. Osteoporoz klinikte kendisini özellikle bel ve sırttaki kemik ağrıları, deformiteler (en sık kifoz), boya 10-20 cm'ye varan kısalma ve multiple kırıklarla gösterir. Tanıda hastanın iyi bir hikayesinin alınması, fizik muayenesinin yapılması, biyokimyasal belirteçlerin araştırılması ve görüntüleme yöntemleri kullanılması gerekir. Hikayede mevcut ağrının lokalizasyonu, şiddeti, verilen tedaviler ve alınan sonuçlar, başlama yaşı, menopozdaysa tipi (cerrahi vs), ailede osteoporoz öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, fiziksel aktiviteleri, günlük takribi kalsiyum tüketimi, sistemik semptomları, kilo kaybı, kullandığı ilaçlar ve sistemik hastalığının olup olmadığı sorulmalıdır. Fizik muayenede tam bir sistemik değerlendirme, boy ve kol uzunluklarının ölçümü gereklidir. Biyokimyasal olarak rutin kan sayımı, idrar analizi, serum protein elektroforezi, KCFT ve BFT, tiroid hormon ölçümleri yapılmalıdır. Osteoporozu ait biyokimyasal belirteçler ise serum alkalen fosfatazi, idrarda hidroksiprolin ve hidroksilizin, osteokalsin, prokollajen I ekstansiyon peptidleri, plazma tartarat dirençli asit fosfatazi ve idrarda pyridinolinidir. Prokollajen I ekstansiyon peptidleri prokollajen oluşmadan önce kollajen I'in ekstrasellüler metabolizmasında açığa çıkarlar. Kanda serbestçe dolaşan bu peptidlerin çok hassas bir yöntem olduğu söylenemez. İdrardaki hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenin parçalanması sırasında açığa çıkan ve yeniden kullanılmayan maddelerdir. Hidroksiprolin açlık durumunda da yükseldiği ve karaciğerde metabolize olduğu için hidroksilizine göre daha az hassastır. Kemik rezorpsiyonunun göstergeleri olmalarına rağmen tespit edilmelerinin teknik olarak güç oluşu nedeniyle rutin kullanımları mümkün olamamaktadır. Tip I kollajen üçlü heliks yapısındaki üç polipeptidden oluşmaktadır. Heliksteki amino asitler arasında lizin ve hidroksilizin aldehit bağları

bulunmaktadır. Bu bağlara göre farklılaşan pyridinolin (Pyd) ve deoksipyridinolin (Dpd) kollajen parçalandığında açığa çıkan ve idrarla atılan maddelerdir. Bugün için ölçümleri osteoporozu tanımlamada ve tedaviyi izlemedeki en hassas biyokimyasal yöntemdir.

Görüntüleme ile osteoporoz tanısında kullanılabilen yöntemler Tablo 7'de gösterilmektedir (1,20,81). Tanı için normal röntgen filimleri çekilmemelidir. Ancak başka nedenle çekilmiş bir filinde radiokontrastta azalma, vertebral end plateelerde bozulma, horizontal trabeküler yapılarda bozulma, vertebralarda deformiteler ve nukleus pulpozusta herniasyon görülmesi osteoporozu düşündürmektedir. Kuantitatif komputere tomografi vertebralardaki çok küçük trabeküler kemik kayıplarını ölçmede kullanılır. Hassas bir yöntem olup (normal kişilerde %1-3 osteoporozlularda %3-5) Özellikle menopoz sonrası kaybın yeni başladığı dönemlerde kullanılır. Normal kişilerde %5-10, osteoporozlularda ise %10-20'lik bir yanılması olabilmektedir. Radyasyon dozu yaklaşık 2-3 akciğer filmininki kadardır (100-300 mrem). Tek enerjili foton absorptiometresi esas olarak orta ve distal radiusta ve calcenousta mineral dansitesini ölçmede kullanılır. Hassas bir yöntem olmasına rağmen aksiyel iskelet bölgesinde ise iyi sonuç vermez. Çift enerjili foton absorptiometresi lumbar vertebralarda, kalçada veya tüm vücuttaki mineral dansitesini ölçmede kullanılır. Doğruluğu ve hassasiyeti oldukça yüksektir. Ancak vasküler kalsifikasyonları ve kemiklerdeki dejeneratif değişiklikleri de ölçtüğünden 75 yaş sonrası güvenilirliği azalmaktadır. Günümüzde en yaygın kullanılan, rezolusyonu en yüksek ve en hızlı tarama yapan yöntem DEXA'dır. Foton kaynağı bir röntgen tüpü olan bu yöntemde kemiğin toplam mineral içeriği ölçülür. Son üç yöntemde kullanılan radyasyon dozu çok düşük olup 5-10 mrem civarındadır.

T a hin-7: Osteoporoz tanısında kullanılabilen görüntüleme yöntemleri

Röntgen filimleri
Kuantitatif komputere tomografi
Tek enerjili foton absorptiometresi
Çift enerjili foton absorptiometresi
Çift enerjili x-ray absorptiometresi (DEXA)
Ultrasonografi

Ülkemizde gerek halkın gerekse bir kısım hekimlerin görüntüleme yöntemleri konusunda yanlış bir davranış içerisinde oldukları görülmektedir. Kemik mineral dansitesi tayini rutin uygulanması gereken yöntemlerden değildir (20). Esas olarak klinik şikayetleri olanlarda, osteoporoz riski yüksek kişilerde, menopoz sonrası birkaç yıl hiç hormon tedavisi almamış veya erken yaşlarda cerrahi ya da prematür menopoza girmiş hastalarda uygulanması gerekmektedir. Yine uzun süredir kortikosteroid, tiroksin, kemoterapötik, immünsupresan ilaç ve heparin kullananlarda da kemik mineral dansitesinin ölçümü gereklidir. Hormon replasman tedavileri sırasındaki kontrollerde gereksizdir. Yine kemik mineral dansitesi için bilinmesi gereken bir gerçek de bir standardizasyonun olamayacağıdır.

Postmenopozal osteoporozun hem önlenmesinde hem de tedavisinde yapılması gerekenler estrojenlerle (yalnız ya da progesteronlarla kombine) hormon replasmanı tedavisinin verilmesi, kalsitonin tedavisi (gerekliyse), sigara ve alkolün bırakılması, yeterli kalsiyum alınması ve ağırlıklı bir ekzersiz programının uygulanmasıdır. Estrojen tedavisi kalsitonin sentezini ve aktif vitamin D'ye dönüşümü artırırken immün etkiyle makrofajlardan ve lenfositlerden salınarak rezorpsiyonu başlatan monokinlerin, lenfokinlerin, interleukinin salınımını azaltmakta, yine kemiklerdeki reseptörlerine bağlanarak rezorpsiyonu durdurmaktadır. Kemik kaybının durdurulabilmesi için gerekli en düşük E2 seviyesi 40-50 pg/ml'dir. Kemik dansitesini koruyan ve kırık ihtimalini azaltan yegane estrojen tipi oral olarak aktif, kısa etkili preparatlarıdır. Transdermal estrojenlerin etkileri ise idrarla kalsiyum ve hidroksiprolin atılımını azaltmalarına rağmen oral preparatlar kadar iyi değildir. Depo estrojenlerse etkisizdir. Kemik kaybını önlemede yüksek doz estrojen verilmesinin düşük doza üstünlüğü yoktur. Optimal doz günde 0,625 mg konjuge estrojendir. Ancak 1500 mg/gün kalsiyum alanlarda 0.3 mg'da yeterli olabilmektedir. Tek başına yüksek doz kalsiyum alınması ise estrojenlerin yerini alamamakta, kemik yoğunluğu hızla azalmaktadır. Ancak yüksek kalsiyum alanlarda kırılma riski daha düşük olmaktadır.

Diğer minerallerin tersine vücut kalsiyum alımı yetersiz olduğunda eksikliği kemiklerden salınımı artırarak kolayca dengeleyebilmektedir. Kemiklerden ilave kalsiyum salınımını engellemek için günlük alınması gereken mineral miktarı gençlerde 550 mg, perimenopozal kadınlarda 1000 mg, postmenopozal dönemdeyse 1500 mg'dır. Kalsiyum doğal olarak Tablo 8'de görülen kaynaklardan alınabilir. Görüldüğü gibi süt ve süt ürünleriyle yeşil sebzelerin yeterince tüketilmesi yeterli kalsiyum alımını sağlayabilmektedir. Yeşil sebzelerden yegane kalsiyumunu vücudun kullanmadığı sebze ise ıspanaktır. İlaç olarak verilen kalsiyum preparatları değişik kalsiyum tuzları içermektedir. Kalsiyum tuzlarının kalsiyum içeriğine bakıldığında en zengininin kalsiyum karbonat olduğu anlaşılmaktadır (Tablo 9). Kalsiyum tuzlarının iyi absorbe olabilmesi için mide asit içeriğinin yüksek olması gerekmektedir. Bu nedenle yemeklerle birlikte alınmaları gerekmektedir. En iyi absorbe olan, ve yan etki olan kabızlığın ve dispepsinin görülmediği kalsiyum tuzlarıysa kalsiyum sitrat ve kalsiyum sitrat maleattır.

Sedanter bir yaşam osteoporozu kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle hastalara ağırlıklı ekzersizler verilmelidir. Kemikler üzerindeki mekanik kuvvet artışları osteoblastlarda büyümeye ve aktivasyona yol açmaktadır. Yine kan akımındaki artış, lokal stimülasyonlar, ve kemik yüzeylerindeki elektriksel değişiklikler de kemik yapımını uyarmaktadır.

Kalsitonin tiroid C hücrelerinde yapılan, 32 amino asitli bir proteindir. Osteoklastların kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Parathormon ve diğer rezorpsiyonu uyaran maddelerin etkisini ise bloke eder. Böylece osteoporotik hastalarda kemik yıkımını azaltarak kemik yeniden şekillenmesinde yapımın yıkıma göre artışını sağlar. Kalsitonin tek başına ya da estrojenlerle veya diğer ajanlarla kombine kullanılabilir (43). Tek başına özellikle estrojen tedavisi alamayacak hastalarda tercih edilebilir. Ancak kalsitonin tedavisi estro-

jen tedavisinin aksine kırılma riskinde istenen oranda azalma sağlayamamaktadır. Bu nedenle kemik yıkımının fazla olduğu hastalarda estrojenlerle kombine kullanılmalıdır. Etkisini daha fazla artırmak için tedaviye difosfonatlar da eklenebilir. Kalsitoninin en önemli özelliklerinden biri de kemiklerdeki analjezik etkisidir. Kemik ağrılarının kısa sürede geçmesini sağlar. Yan etkileri ise son derece nadirdir.

Tablo-8: Diyetle alınabilecek kalsiyum kaynakları

Süt		
	tam	290 mg/bardak
	yağı alınmış	300 mg/bardak
Yoğurt		400 mg/bardak
Peynir		200-250 mg/50 ml
Dondurma		180 mg/bardak
Balık konservesi (kemikli)		100-150 mg/50 ml
Yeşil yapraklı sebzeler		400 mg/bardak

Tablo-9: Değişik tuzlardaki kalsiyum miktarı

TUZ	% KALSİYUM
Kalsiyum karbonat	40
Kalsiyum sülfat	36.1
Dibazik kalsiyum fosfat	29.5
Tribazik kalsiyum fosfat	38.8
Kalsiyum laktat	13
Kalsiyum glukonat	9.3
Kalsiyum askorbat	10.3
Kalsiyum sitrat	24.1

Osteoporoz tedavisinde, özellikle fizik tedavilerle kullanılan diğer bir yöntem ADFR (Activate, Depress, Free, Repeat) tedavisidir. Bu teknikte potansiyel yeniden yapılanma alanları aktive edilir. Bu amaçla hastaya birkaç gün oral fosfat verilerek PTH aktive edilir. Aktivasyon başlayınca rezorpsiyonu deprese etmek amacıyla kalsitonin ya da alendronat verilerek yeniden şekillenmenin kemik yapımıyla devam etmesi sağlanır. Üçüncü evrede hastaya hiçbir tedavi verilmeksizin kemik yapımının devamı sağlanır. Bu üç fazlı tedavi tekrar tekrar uygulanarak osteoporoz tedavi edilir.

Florin da kemik yapımını artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkiyi hidroksiapatit kristalleri üzerindeki hidroksil grubunu uzaklaştırırken, fluorapatitlerin meydana gelmesiyle göstermektedir. Ancak çalışmalar herkeste aynı etkinin olmadığını gösterdiğinden kullanımı yaygınlaşmamıştır.

Tedaviye D vitamininin eklenmesi, osteoporozla bağlı kırık riskini azaltmadığı gibi hiperkalsemi ve böbrek taşı oluşumu gibi yan etkilere de yol açabilir. Ancak 70 yaşının üzerindeki yaşlı insanlar evden dışarı daha az çıktıklarından daha az güneş ışığı alırlar ve bunların tedavi şemasına 800 ünite/gün D vit eklenebilir. Veya havanın sürekli kapalı olduğu, ya da kutuplar gibi gecelerin günlerce sürebildiği bölgelerde de şemaya 400 ünite/gün vit D eklenebilir. Eklenen vitamin D bu gruplarda kırık riskini azaltmaktadır. Vit D fazla

alandığında ise zehirlenmeye yol açmaktadır. Ancak yaşlılarda gençlere göre zehirlenme sınırı 2-3 misli fazladır.

Alendronat ve etindronat oral olarak alınan, ülkemizde de mevcut difosfanattır. Difosfanatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemiklerdeki mineral kaybını engeller. Alendronat (Fosomax) etindronat (Didronat) 100 misli daha etkili olup 10 mg/gün dozda, aç karına kullanılır (27,39,64). Alendronat herhangi bir yan etki olmaksızın kemik mineral dansitesini belirgin şekilde artırır. Ancak estrogenlerin aksine, bu ilaçlar osteoporozu engelleme için ötesinde kardiyovasküler hastalıkları, vazomotor semptomları, vücuttaki atrofik değişiklikleri vb. düzeltici bir etkiye sahip değildir.

Tedavide denenen diğer ajanlara tiiazid diüretikleri (kalsiyumun atılımını azaltır), düşük doz PTH, anabolik steroidler ve diğer rezorpsiyon inhibitörleridir.

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Batı toplumlarında 50 yaşın üzerindeki kadınlarda hala en sık görülen ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı-KAH) ve arterioskleroza bağlı diğer vasküler problemlerdir (76). KAH na bağlı ölümler kanser ölümlerinin yaklaşık iki mislidir, ya da jinekolojik kanserlerden defalarca fazladır (51). Menopoz öncesi kadınlarda KAH erkeklere göre çok az görülürken menopozu takiben insidansı hızla yükselir ve menopozdan 6-10 yıl sonra erkeklerdekine eşdeğer hale gelir (13). Postmenopozal bir kadının KAH için relatif riski menopoz öncesine göre 2.7 misli fazladır ancak myokard enfarktüsüne bağlı ani ölümler açısından kadınlar erkeklerin 20 yıl kadar gerisinden gelmektedir (34). Sendrom X adı verilen triada (anjino pektoris+pozitif ekzersiz testi+anjyoda damarlarda daralma) hastaların çoğunluğu kadınlardır (18). KAH'na bağlı ölümlerde ırk faktörü de önemlidir. Örneğin siyahlarda kardiyovasküler sorunlar 2 misli, MI'a bağlı ölümler 5 misli, serebrovasküler sorunlara bağlı ölümler 2.5 misli daha fazla görülmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar yönünden bazı kadınlar ilave riskler taşımaktadır. Bunlar arasında ileri yaş, prematür menopoz, hipertansiyon, lipid yükseklikleri, sigara içmek, obezite, diyabet, 60 yaşından önce annede ya da kız kardeşte veya 50 yaşından önce babada KAH bulunması ve yukarıda belirttiğim gibi ırk faktörü bulunmaktadır.

60 yaşın üzerindeki kadınların yaklaşık 2/3'ü hipertansiftir (>140/90 mm Hg). KAH doğrudan kan basıncının seviyesiyle ve diğer risk faktörleriyle ilişkilidir. Şayet 55 yaşının üzerindeki bir kadında diastolik tansiyon normalden sistolik tansiyon 160'ın üzerine çıkmışsa bu KAH gelişimi açısından prediktif bir bulgudur. Bu kadınlarda yükselmiş olan sistolik tansiyonun, sistolik ve diastoliği yükselmiş hastalardaki gibi tedavi edildiğinde KAH'na bağlı mortalite belirgin olarak düşmektedir.

Kadında KAH gelişimini en iyi tahmin eden yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterolün düşük olmasıdır (6). Kadınlarda ortalama HDL-Kolesterol seviyesi 55-60 mg/dl olup, bu, erkeklerden ortalama 10 mg/dl daha yüksektir. Ancak HDL kolesterolün 10 mg/dl düşmesi KAH riskini %40-50 artırmaktadır (6). HDL kolesterole ilaveten total kolesterol düzeyi de hem kadında hem de erkekte tek başına

KAH için bağımsız bir risk faktörünü oluşturmaktadır. Kolesterol seviyesi 265'in üzerinde olan kadınlarda normal olanlara göre KAH gelişme riski 3 misli fazladır. Total kolesterol/HDL-Kolesterol oranı da KAH riskini belirlemede kullanılabilir. Normal değer 25 yaşında 3.4'ken 75 yaşında 4.7'ye çıkmaktadır. Bu nedenle 5'in üzerinde KAH'ı önemli oranda artırmaktadır. Yapılan çalışmalar kadınlarda menopozu takiben total kolesterolün, trigliseridlerin, LDL kolesterolün ve HDL3 kolesterolün yükseldiğini (%10-25), HDL ve HDL2 kolesterolünse aynı oranlarda azaldığını göstermektedir (69). Estrojen tedavisi verildiğinde verilen estrogenin tipi ne olursa olsun kolesterol seviyeleri düşmektedir ve bu etki ilaç alındığı sürece devam etmektedir (69).

Estrojenlere ayda en az 10 gün süreyle norethindron (5 mg), megestrol asetat (5 mg), levonorgestrel (250 mikrogram) veya medroksiprogesteron asetat (10 mg) verildiğinde HDL kolesterol seviyesi düşmekte, LDL kolesterol ve trigliserid yükselmektedir. Halbuki mikronize progesteron herhangi bir değişiklik yapmaz. Progesteron ister yalnız ister E2 ile birlikte kullanılsın, kısa vadede yararlı olmamakla birlikte uzun vadede lipid profilini olumlu yönde etkiler.

Lipidlerdeki değişiklikler tek başına estrogenin KAH'ı önleyici, tansiyonu düşürücü etkisini açıklayamaz. Nitekim maymunlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki estrogenler diğer damarlarda olduğu gibi koroner arterlerde de hem athero sklerotik plakların oluşumunu engellemekte, hem de EDRF yapımını artırarak vazodilatasyona neden olmaktadır. Böylece değişikliklerin tümü kardiyovasküler sistemdeki koruyucu etkiyi sağlamaktadır.

Overleri alınan, aynı yaşta maymunlarda koroner arterlerde oluşan plak alanı 0.227 mm² iken estrogen alanlarda 0.101 mm², estrogen+progesteron alanlardaysa 0.099 mm²'dir (16,72). Bu azalmanın sadece %20-25'lik bölümü lipid ve lipoproteinlerdeki değişime bağlıdır.

Arterioskleroz damar duvarındaki inflamatuvar bir olaydır. Dolaşımında bu inflamasyonun markırları olan fibrinojen, faktör VII (F VIIc) ve vonWillebrand faktör (F VIIvWF) seviyesi yüksek olan kadınlarda KAH gelişme olasılığı yüksektir. Yine dolaşımında fibrinolitik aktivitenin damar içi ve dışındaki inhibitörü olan Plasminojen Aktivite İnhibitor-1 (PAI-1) seviyesi yüksek kadınlarda KAH'nın prognozu kötüdür. Bu faktörlerin tümü yaş ilerledikçe artmaktadır ancak fibrinojen ve F VIIc menopozun etkisiyle daha da artmaktadır (65). HRT ise PAI-1, fibrinojen ve F VIIc seviyesini düşürerek fibrinolitik etki göstermektedir. Yine çalışmalar bu etkilerin kısmen de olsa lipoprotein (a) üzerinden olduğunu göstermektedir (29).

Atherojenik plaklar damar duvarındaki "fibrin depolanması X fibrin parçalanması" olaylarındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak gelişmektedir. Fibrin oluşumu (koagülasyon), fibrin parçalanmasından (fibrinolizis) fazla olmaya başladığında plaklar gelişmektedir. HRT fibrin parçalanma ürünlerinin seviyesini yükseltmemektedir. Bu oral kontraseptiflerde görülen tersi bir olaydır. Anlamı ne fibrin oluşumunun ne de fibrinolizin artmadığıdır. Bu nedenle konu henüz yeni çalışmalarla detaylarının açıklanması gereken bir durumdur. Estrojen tedavisiyle tromboembolik riskler konusunda ciddi bir klinik bilgi de yoktur (12,25). Bu

nedenlerle HRT ile tromboemboli riski, oral kontraseptiflerin aksine, yok denilecek kadar azdır. Daha önceden tromboembolik hastalık geçirmiş olanlar dışında her kadına verilebilir. Daha önceden bu rahatsızlığı geçiren hastalardaysa yarar/zarar hesabının yapılması gerekir.

Estrojenler damarların musküler tabakasında bulunan estrogen reseptörü bağımlı protein vasıtasıyla endoteli etkileyip EDRF (nitrik oksit) ve prostasiklin salınımının artmasına, endotelin yapımına azalmasına neden olmaktadır (82). Vazodilatasyon nedeniyle damarlarda yapılan renkli doppler çalışmalarında PI değerlerinin azaldığı gösterilmiştir. 12 günlük bir estrogen replasman tedavisiyle uterin arterlerdeki PI değeri yaklaşık %50 azalmaktadır (46). Progesterona estrogenlerin bu etkilerini kısmen engellemektedir. Uterin arterlerde PI ni %30 artırmaktadır ve bu etki progesteron kesildikten 3 gün sonra estrogen verildiği dönemdeki değere dönmektedir (58). HRT'nin diğer bir etkisiyse damar duvarında LD Lipoproteinler üzerinde antioksidan etki yapması ve damar kas tabakasındaki hücreler üzerinde anti-proliferatif etkiyle mitojenezi ve migrasyonu engellemek, endotelium spesifik vasküler endotelial growth faktör yapımını stimule etmektedir,

KAH'ların hem kadında hem de erkekte hipertansiyonla olan ilişkisi bilinmektedir. Estrojenlerde post menopozal kadınlarda kan akımını artırarak, vasküler rezistansı azaltarak kan basıncını düşürmekte, ekzersiz toleransını artırmaktadır (78). Ancak her estrogen preparatı aynı etkiye sahip değildir.

SAFRA TAŞLARI

Oral kontraseptiflerin safra taşlarını artırıcı etkisi bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalar postmenopozal estrogen kullanımının bu riski artırmadığını göstermiştir (63). Hastalarda safra taşları oluşumunu izlemek için klinik izlem yeterlidir. Biyokimyasal ve görüntülemeyle takibin rutin yapılması gerekmez.

ENDOMETRİUM VE MEME KANSERİ

Estrojenler endometriumdaki mitotik aktiviteyi artırır. Özellikle progesteronun yokluğunda, sürekli estrogen etkisiyle endometriumda basit hiperplazi, kompleks hiperplazi, atipi ve karsinoma gelişebilir. Günde 0.625 mg konjuge estrogen verilen postmenopozal kadınlarda, 1 yılın sonunda beş hastadan birinde hiperplazi gelişmektedir (75).

Kompleks hiperplazi gelişen hastaların %10'u kansere ilerlemektedir. Endometrial kanseri olanların %20-25'inde önceden kompleks hiperplazi bulunmaktadır. Atipili hiperplazilerinse %20-25'i 1 yıl içerisinde kansere dönüşmektedir. Basit hiperplazi den kansere geçiş ortalama 5 yıl almaktadır (75).

Normalde herhangi bir ilaç kullanmayan postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri insidansı 1/1000'dir. Sadece estrogen kullananlarda risk 2-10 misli artmaktadır (55), Risk esas olarak on yıllık kullanımdan sonra ortaya çıkmaktadır (36). 1 yıldan fazla estrogen kullananlardaysa endometrium Ca olduğunda uterus dışına yayılma 3 misli fazla görülmektedir (66).

Progesteron bilindiği gibi antimitotik aktivitesiyle endometrial büyümeyi durdurur, estrogen reseptörlerini inhibe eder böylece estrogenlerin etkisini azaltır, estradiolün daha az potent olan estrona dönüşümünü artırır ve estrogenlerin kolaylaştırdığı onkojenlerin transkripsiyonunu baskılar. Bu etkilerinden dolayı tedaviye progesteron eklenmelidir. Böylece hiperplazi azalırken kanser insidansı da düşer. Aylık progesteron gereksinimi en az 10 gün verilmesidir. 10 günden daha az verildiğinde kadınların %2-3'ünde hiperplazi gelişmektedir (77).

Dünyanın her yanında olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda HRT'ni bırakmanın en önemli nedeni kanser korkusudur. Hatta pek çok hekim de buna inanmakta ve HRT'den kaçınmaktadır. Halbuki estrogen hiçbir zaman bir karsinojen olmayıp, sadece estrogen reseptörlerinin bulunduğu dokulardaki bazı growth faktörlerin regülasyonunda ya da üretiminde rol almaktadır. Bunlar arasında epidermal growth faktör (EGF), tümör growth faktör (TGF)'a ve TGFb, PDGF ve IGF sayılabilir. Bu büyüme faktörleri gelişmekte olan tümörün büyümesine katkıda bulunabilirler. Ancak nihai karar için verilen tedavinin getirdikleriyle götürüklerinin karşılaştırılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalar endometrium kanseri riskinin tedaviye progesteron eklendiğinde çok azaldığını göstermektedir. Ayrıca HRT'deki hastalarda endometrial kalınlık ölçümleriyle, anormal kanamalar olmaksızın da endometrial patolojiler erkenden saptanabilir. Pek çok çalışma göstermiştir ki endometrial kalınlık 5 mm'yi geçtiğinde patolojik gelişim ihtimali yüksektir (60). Bu hastalarda endometrial biopsi, 10 mm'yi geçenlerdeyse fraksiyone d.e endikasyonu vardır. Yine sadece estrogen alanlarda yılda bir kez, veya tedavi sırasında ara kanamaları olanlarda estrogen ve progesteron dozları ayarlandığı halde kanama devam ediyorsa endometrial örnekleme gereklidir.

Yine HRT'nin etkisi olabileceği düşünülen bir kanser türü de meme kanseridir (56). Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan kanser türü olup (her 9 kadından birinde) erken menarşta ve menopoz sonrası insidansı artmaktadır. Meme kanserlerinin yaklaşık %75'i menopoz sonrası dönemde görülmektedir. Bu dönemde overlerin estrogen yapımı durmuş olmasına rağmen kanser gelişmesi estrogenin etkileri konusunda şüpheler doğurmaktadır. Bu nedenle meme kanserlerinin başlangıcının menopozdan çok daha öncesine gittiği düşünülebilir. Bu nedenle HRT'nin meme kanserini başlatması değil de başlamış bir prosesi hızlandırması konuşulabilir. Aslında bu hızlanma HRT nin etkisimidir yoksa yaşlanmaya bağlı olarak zayıflayan immün cevabın etkisi mi o da tartışılabilir. Meme kanseri ile HRT arasındaki ilişkiyi saptayan bir kısım çalışma risk saptamazken (8), bir kısmı da riskte hafif bir artma (relatif risk 1.1-1.57) saptamıştır (9,17,80). Riskte azalma saptayan çalışmalar da vardır (24,57). Bu nedenle kadınlara HRT verirken sonuç tartışmalı da olsa bu bilgilerin verilmesi ve kendilerine nasıl aylık meme muayenelerinin yapılacağına öğretilmesi gereklidir. Meme kanseri nedeniyle HRT alsın ya da almasın, her kadında kendi kendine muayene dışında 40-50 yaşlar arasında düşük riskli hastalarda 2 yılda bir, yüksek risklilerde ve 50 yaşın üzerindekielerde her yıl mamografik

inceleme yaptırılmalıdır. Ultrasonografik taramalarına malignitelerde güvenilirliği düşük olup (%47-96), rutin taramalarda tek başına kullanılmaması gerekmektedir (56). Araştırmalar progesteronun endometrium kanserinde olduğu gibi meme değişiklikleri için koruyucu bir etkisinin olmadığını göstermiştir (8,9,17,24,56,80). Meme doku kültürlerinde, bazı progesteronların proliferasyonu artırdığı da saptandığından bugün için meme kanseri üzerindeki etkinin esas olarak estrogenin değil ama progesteronun etkisi olduğuna inanılmaktadır. Bu nedenle histerektomi olmuş hastalarda HRT ye progesteron eklenmesi gerekmemektedir.

Hormon Replasman Tedavisi

Tüm yukarıda anlatılan nedenler klimakterik kadınların HRT'sinin yapılmasını gerekli kılmaktadır. Ancak bugün dünyadaki kadınların sadece %10'unun HRT'si gördükleri sanılmaktadır. Bu hem kişisel sağlık, hem de ülkelerin sağlık ekonomisi açısından önemli bir sorundur. Çünkü ucuz bir tedavi olan HRT, bir koruyucu sağlık hizmetidir ve devletlerin sağlıktaki uygulamalarındaki ana hedeflerinden biri olması gerekmektedir.

Tedavide kullanılacak estrogenler/progesteronlar şunlardır;

1- Oral Estrojenler

konjuge estrojenler
piperazin estron sülfat
17b estradiol
Dietilstilbesterol
Etilin estradiol

2- Vajinal Kremler

Konjuge estrojenler
piperazin estron sülfat
17b estradiol
dietilstilbesterol
progesteron

3- Transdermal İlaçlar

17b estradiol
norethindron asetat

4- Vajinal halkalar

5- Perkütan krem ve jeller

6- Tibolon

7- Diğer tedaviler

levonorgestrel
norethindron
medroksiprogesteron asetat
megestrol asetat
chlormadinone asetat
didrogesteron
cyproteron asetat

Tedavinin oral veya transdermal verilmesi etkinlik ve tedaviyi bırakmaya neden olabilecek yan etkiler vs açısından fark göstermemektedir (26,59,70). Bu nedenle hekim tercih ettiği yoldan tedaviyi verebilir. Transdermal tedavinin tek avantajı doğrudan, karaciğerde metabolize olmaksızın kana karışması ve devamlı belirli bir kan konsantrasyonu sağla-

masıdır. Ancak günümüzde dünyanın her yerinde hekimlerin büyük çoğunluğu oral tedaviyi tercih etmektedir.

Tedavide günümüzde geçerli olan estrogen/progesteronun sıralı tedavisi, sürekli estrogen progesteron uygulaması ya da tibolon tedavileridir. Bu tedavilerle ilgili bilgiler yanda görülmektedir.

Estrojen ve progesteronun sürekli verilimindeki amaç HRT'nin genel amaçları dışında hastanın endometrial atrofiye gitmesi ve adet kanamalarının olmamasıdır. Bu amaçla değişik estrogen ve progesteronlar kombine edilebilmektedir, hiçbirinin diğerine üstünlüğü bulunmamaktadır. Atrofi genellikle 1. yılın sonunda sağlanmaktadır (23). Ancak hastaların ortalama %30'u birinci yılın, %66'sı beşinci yılın sonunda ilacı bırakmaktadır (23). Hastaların ilacı bırakmasının en önemli nedeni şahsi nedenlerdir.

Birbirini takip eder şekilde estrogen+progesteron kullanılması hem endometrial riskleri en aza indirmektedir, hem de düzenli kanamaların devamını (%90) sağlamaktadır. Adetlerin devamı bazı kadınlar için psikososyokültürel açıdan önem taşımaktadır ve hekimin bunu anlayışla karşılaması gerekmektedir. Hastalara tedavi seçenekleri anlatılarak onun seçim yapması sağlanmalıdır. Ancak herşeye rağmen bu tedaviyi hastaların % 47'si 2. yılın, %50'si ise 5. yılın sonunda bırakmaktadır (23). Bırakmanın en önemli nedeni adet kanamalarıdır.

Bazı hastalarda progesterona bağlı yan etkiler oluşabilir. Bunlardan en sık rastlananlar göğüslerde gerginlik ve hassasiyet, şişmeler, ve depresyondur. En sık ta medroksiprogesteron asetatla rastlanmaktadır. Yapılması gereken dozun azaltılması ya da başka bir preparata geçilmesidir. Progesteronların birbirini takip eden tedavilerde kullanım süreleri önemlidir. 1-10 gün süreyle verilebilirse de tercih edilen 10 günlük tedavilerdir.

Tibolon sentetik bir steroid olup zayıf estrogenik, progestajenik ve androjenik etkiye sahiptir, özellikle adet kanaması olsun istemeyen ve menopoza takiben 1 yılı geçmiş kadınlarda endikedir. Androjenik etkileri kadının dinamiklerini artırırken cinsel olarak ta aktivasyonunu sağlar. Ancak 2 yıllık kullanımda %12 oranında yıkılma kanamasına rastlanmaktadır (62). Kanama menopozdan sonra 1 yıldan az zaman geçen hastalarda daha fazla görülmektedir (62). Yine de 1. yılın sonunda hastaların %75'inin tedaviye devam ettikleri saptanmıştır. Menopozun getirdiği tüm değişikliklere estrogen/progesteron kombinasyonları kadar etkili olmaktadır. Ancak endometrium kanseri konusundaki etkileri henüz bilinmemektedir (74).

HRT alan hastalarda azalan androjen yapımı nedeniyle tedaviye düşük doz androjenlerin eklenmesi gerekir gerekmediği tartışma konusudur. Androjenlerin yukarıda belirtildiği gibi psikososyal ve seksüel iyilik halini artırıcı etkisi bulunmaktadır. Ancak birlikte rastlanan dezavantajlarsa şunlardır; düşük dozlarda istenen etki sağlanamamaktadır. Hastalarda bağımlılık yapmaktadır, lipid profili üzerinde olumsuz etkisi olmaktadır (32,50). Bu nedenlerle tedavisine androjen eklenecek hastaların seçiminin iyi yapılması gerekmektedir.

HRT her yaşta kadına verilebilir. Herhangi bir yaş sınırı yoktur. HRT'nin kontrendike olduğu sadece iki durum

vardır, onlar da meme ve endometrium kanseridir. Onlar üzerindeki etkileri etik açıdan incelenmediğinden verilmemektedir. Meme ve endometrium kanserini önceden geçirmiş hastalara HRT verilip verilmeyeceği tartışmalı bir konu olmakla birlikte, verilmesinin uygun olacağını gösteren yayınlar mevcuttur (3,19,38,67,71,79). Yine de hastalarda bir antiestrogen olan ama zayıf estrogenik etkisiyle osteoporoz ve kardiyovasküler problemlerden korunmayı sağlayabilen tamoxifen uygulaması tercih edilmelidir (2,42). Vazomotor semptomların tedavilerinde veraliprid, naloxan, clonidin ve bromokriptin yüksek dozlarda kullanılabilir, ancak hem yan etkileri vardır hem de amaç sadece vazomotor semptomların tedavisi değildir. Bellergal ve metil dopa tedavileri ise plasebodan daha iyi değildir.

KAYNAKLAR

- Bachmann GA, Leiblum SR. Sexuality in sexagenarian women. *Maturitas* 1991; 13:43-50.
- Bagdade JD, Wolter j, Subbaiah PV, et al. Effects of tamoxifen treatment on plasma lipids and lipoprotein composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1132.
- Baker DP. Estrogen replacement therapy in patients with previous endometrial carcinoma. *Compr Ther* 1990; 16:28.
- Barnett Connor E. Obesity, atherosclerosis and coronary artery disease. *AnnInternMed* 1985; 103:1010.
- Banett Connor E, Kritz Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* 1993; 260:2637-2641.
- Bass KM, Newschaffer CH, Klag M J, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular deaths in women. *Circulation* 1993; 153:2209.
- Bennett PH. Diabetes in the elderly: Diagnosis, pathogenesis and epidemiology. *Geriatrics* 39:37, 1984.
- Bergkvist L, Adami HO, Persson O, et al. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen progesteron replacement. *New Engl J Med* 1989; 321:293.
- Bergkvist L, Adami HO, Persson O, et al. Prognosis after breast cancer diagnosed in women exposed to estrogen and estrogen-progesterone replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989; 130:221.
- Brown KH, Hammond CB. Urogenital atrophy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 15:13-32.
- Black DM. Screening and treatment in the elderly to reduce osteoporotic fracture risk. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 13:2-8.
- Boston Culloborative Drug Surveillance Program. Surgically confirmed gallbladder disease, thromboembolism and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy . *New Engl JMed* 1974; 290:15.
- Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592:262.
- Castello Branco C, Duran M, Gonzales Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1992; 15:113.
- Castello Branco C, Martinez de Osaba M J, Vanrezc JA, Fortuny A, Gonzalez Merlo J. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on pituitary gonadal function. *Maturitas* 1993; 17:101-111.
- Clarkson TB, Anthony MS, Klein KP. Hormone replacement therapy and coronary artery atherosclerosis: The monkey model. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:53-58.
- Colditz G A, Stampfer M J, Willet WC, et al. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer. 12 year follow up from the Nurse's Health Study. *Cancer Cases Control* 1992; 3:433.
- Collins P. Hormone replacement therapy and syndrome X. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:68-72.
- Creasman WT. Estrogen replacement therapy: Is previously treated cancer a contrindication? *Obstet Gynecol* 1991; 77:308.
- Delmas P. Bone mass measurement: How, where, when and why. *Int J Fertil* 1996; 41:329-339.
- Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:797-801.
- Diczfalusy E. Menopause, Jevolving countries ant l the 21st century. *Acta Obstet Gynecol* 1986; 136:45-57.
- Doren M, Schneider HPG. The impact of different HRT regimens on compliance. *Int J Fertil* 1996; 41:362-371.
- Dupont WD, Page Di, Rogers 1W, Parl FF. Influence of exogenous oestrogens, proliferative breast disease, and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989; 63:948.
- Enzelsberger H, Heytmanek H, Kurz CH, Metka M. Zum einfluss einer hormon substituitions therapie auf ATIII bei frauen im klimakterium. *Zentralb Gynaekol* 1991; 113:639.
- Erenus M, Kutlay K, Kutlay L, et al. Comparison of the impact of oral versus transdermal estrogen on serum lipoproteins. *Fertil Steril* 1994; 61:300-302.
- Fleisch H. New biphosphonates in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993; 2:15-17.
- Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age related changes of the population of human ovarian follicles: Increase in disappearance rate of non growing and early growing follicles in aging women. *Biol Reprod* 1994; 50:653-663.
- Haenggi W, Riessen W, Brinkhauser MH. Postmenopausal hormone replacement therapy with tibolone decreases serum lipoprotein (a). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 31:645-50.
- Hargrove JT, Eisenberg E. Menopause. *Med Clin North Am* 1995; 79:1337-1356.
- Hee J, MacNaughton J, Banagh M, Burger HG. Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesteron. *Maturitas* 1993; 18:9-20.
- Hickok LR, Toomey C, Sperof L. A comparison of esterified estrogens with and without methyltestosterone: Effects on endometrial histology and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993; 82:919.
- Jorgensen HL, Scholler J, Sand JC, Bujuring M, Hassager C, Christiansen C. Relationship of common allelic variation at the Vit D receptor locus to bone mineral density and bone turnover. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103(s):28-31.
- Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: Perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 114:143.
- Kronenberg F, Cote LJ, Linkie DM, Dreyfnürth I, Downey JA. Menopausal hot flushes: Thermoregulatory, cardiovascular and circulating catecholamine and LH changes. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; 6:31-43.

36. Kurman RJ, Kalminski PF, Norris III. The behavior of endometrial hyperplasia: A long term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403.
37. Last J, Guidotti L. Implications of human health on global ecological changes. *Public Health Rev* 1990; 1:49-67.
38. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 36:189.
39. Liberman UA. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1995; 333:1437-1443.
40. Lock M. Menopause in cultural context, *Exp Gerontol* 1994; 29:307-317.
41. Longcope C, Jaffee W, Griffing G. Production rates of androgens and oestrogens in post menopausal women. *Maturitas* 1981; 3:215-221,
42. Love RR, Mazes RB, Barden HS, et al. Effects tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *New Engl J Med* 1992; 326:852.
43. Macintyre I, Stevensen JC, Whitehead MI. et al, Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988; 1:900.
44. MacNaughton J, Banan M, McCloud P, Hee J, Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol, and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin Endocrinol* 1992; 36:339.
45. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ. et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *New Engl J Med* 1990; 322:882,
46. Marsh MS, Bourne TH, Whitehead MI, et al. The temporal effect of progesterone on the uterine artery pulsatility index in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1994; 62:771-774.
47. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14:103-115.
48. Meldrum DR. Female reproductive aging- ovarian and uterine factors. *Fertil Steril* 1993; 59:1.
49. Mundy GR. Osteoporosis into the year 2010, *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103(s):32-38,
50. Myers LS, Dixen J, Morrissette D, et al. Effects of estrogen, androgen and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1124.
51. National Center for Health Statistics. Vital Statistics of the US, 1986 Mortality A and B. DHHS Publication no (PHS) 88-1122. Washington DC, US Government Printing Office 1988.
52. Oldenhave A, Jaszmann LJB, Haspels AA, Everaerd WthAM. Impact of climacteric on wellbeing: A survey based on 5213 women 39-60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:772-780.
53. Olhansky SJ, Cames BA, Cassel CK, The aging of the human species. *Sci Am*, April 1993:46-52.
54. Paganini Hill A. Oestrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. 1996; 10.3:80-86.
55. Paganini Hill T, Ross RK, Hendersen BE. Endometrial cancer and patterns of use of oestrogen replacement therapy: a cohort study. *Br J Cancer* 1989; 59:445.
56. Palacios S. Cancer surveillance during HRT. *Int J Fertil* 1996; 41:340-45.
57. Palmer JR, Rosenberg L, Clarke E, et al. Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: Results from the Toronto Breast Cancer Study. *Am J Epidemiol* 1991; 134:1386.
58. Pines A, Fishman EZ, Levo Y, et al. The effects of hormone replacement therapy in normal postmenopausal women: Measurements of Doppler derived parameters of aortic flow. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:806-12.
59. Polvani F, Zichella L, Bocci A, et al. A randomized comparative study for the clinical evaluation of hormone replacement by transdermal and oral route. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1991; 17:207.
60. Richeson LS, Wahner MW, Melton LJ, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency in postmenopausal bone loss. *New Engl J Med* 1984; 311:1273,
61. Riis BJ. The role of bone turnover in the pathophysiology of osteoporosis. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103(s):9-15.
62. Rymer J, Fogelman I, Chapman MG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101:53-56.
63. Sagg RKR, MacMichael AJ, Seamark RF. Oral contraceptive, pregnancy and endogenous estrogen in gallstone disease, a case control study, *Br Med J* 1984; 288:1795.
64. Sambrook PN. The treatment of postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 1995; 333:1495-1496.
65. Scarabin PY, Plu Bureau G, Bara L, et al. Haemostatic variables and menopausal status: Influence of hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 1993; 70:584-87.
66. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *New Engl J Med* 1985; 313:969.
67. Spicer D, Pike MC, Hendersen BE. The question of estrogen replacement therapy in patients with prior diagnosis of breast cancer. *Oncology* 1990; 4:49.
68. Stevensen JC, Hillard TC, Lees B, Whitcroft SU, Ellerington MC, Whitehead MI. Postmenopausal bone loss: Does HRT always work? *Int J Fertil* 1996; 41:336-339.
69. Stevensen JC. Are changes in lipoproteins during HRT important? *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103(s):39-44.
70. Stevensen JC, Crook D, Godsland, et al. Oral versus transdermal estrogen replacement therapy. *Int J Fertil* 1993; 38:30-35.
71. Stoll BA, Parbhoo S. Treatment of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Lancet* 1988; 1:1278,
72. Sullivan JM: Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: Human model. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:59-67.
73. US Bureau of the Census. Projections of the population of the US: 1977 to 2050. In current Population Reports. Washington DC: Government Printing Office, p25-704
74. VanDadelszen P, Gillmern MDG, Gray MD, et al. Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma during tibolone therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:158-61.
75. Varma TR. Effect of long term therapy with estrogen and progesterone on the endometrium of postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64:41.
76. Vital Statistics of the US. 1980 Life Tables, vol 11 sec 6. DHHS Publication no (PHS) 84-1104, Washington DC, US

77. Voigt LF, Weiss NS, Chu JR, et al. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338:274.
78. Volterrani M, Rosano GMC, Sarrel P, et al. A double blind, randomized trial of estradiol 17 b and forearm blood flow in menopausal women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:273.
79. Wile AG, Opfell RW, Margileth DA, Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer patients. *Am J Surg* 1993; 165:372.
80. Wingo PA, Layde PM, Lee NC, et al. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987; 257:209.
81. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 1994: 843.
82. Yang Z, Dodai-D, Espinosa E, et al. 17 beta estradiol inhibits growth of human vascular smooth muscle: Similar effects in cells from females and males. *J Cardiol Pharmacol* 1996; 28:34-39.