

138602

T.C

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN  
MENOPOZDAKİ HASTALARDA MASTALJİ SIKLIĞI VE  
MAMOGRAFİ DEĞİŞİKLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR.NURSEL BAZOĞLU

TEZ YÖNETİCİSİ

YRD.DOÇ.DR.FEZA BURAK

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI  
DOKÜMAN YÖNETİM SİSTEMİ

MALATYA – 2001

## İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II.	GENEL BİLGİLER.....	3
III.	MATERYAL VE METOD.....	38
IV.	BULGULAR.....	42
V.	TARTIŞMA.....	46
VI.	SONUÇ.....	56
VII.	ÖZET.....	59
VIII.	KAYNAKLAR.....	62
IX.	TABLO VE GRAFİLER.....	73

## TEŞEKKÜR

*İhtisas eğitimim süresince engin tecrübe ve bilgileriyle yetişmeme katkıları olan değerli hocalarım ; Doç. Dr. Ayőe KAFKASLI'ya , Yrd. Doç. Dr. Remzi GÖKDENİZ'e, Yrd. Doç. Dr. Feza BURAK'a , Yrd. Doç. Dr. Ruően ATMACA' ya ayrıca tez çalıőmamda değerli katkılarından dolayı Radyoloji ABD' dan Yrd. Doç. Dr. Tamer BAYSAL'a , büyük destek ve yardımlarından dolayı Dr. Murat UĞRAŐ'a, birlikte baőladıđım arkadaşlarım Dr. Alanur GÜVEN'e, Dr. Nurten GÜRSOY'a , Dr. őeyma HASÇALIK'a ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, son olarak da büyük destek ve sabırlarından dolayı aileme ve anneme sonsuz teşekkür ederim.*

*Dr. Nursel BAZOĞLU  
Malatya-2001*

## I-GİRİŞ ve AMAÇ

Menopoz, kadın yaşamında reprodüktif dönemin sonları ile yaşlılık dönemi başlangıcı arasında klimakteriumda bir nokta olmasına karşın, hayatın en önemli dönüm noktalarından birisidir (1).

Klimakterium, overlerdeki morfolojik ve fonksiyonel değişimlere bağlı olarak hormonal dengenin farklılaşması sonucu ortaya çıkan semptomlar ile karakterize bir geçiş dönemidir. Bu dönem 40 yaş civarında başlayarak çeşitli sistemik değişiklikler, doku atrofileri ve yaşlanmayla birlikte seyreder (2). Postmenopozal dönemde gelişen vazomotor semptomların, genital atrofinin, osteoporozun ve kardiovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonların önlenmesinde Hormon Replasman Tedavisi ( HRT ) nin etkinliği bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde postmenopozal kadınlarda HRT kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (3). HRT hipoöstrojenemi belirtisi ve semptomları gösteren, kontrendikasyonu olmayan bütün kadınlarda endikedir. Menopozal dönemde sıklıkla vazomotor ve nöroendokrin sistemi ilgilendiren sıcak basması, gece terlemesi, insomnia, karakter değişimleri, anksiyete, irritabilite, hafıza ve dikkat kaybı kendine güven duygusunu yitirme, çarpıntı hissi, baş ağrısı görülür (4). Bu şikayetler dışında alt ürogenital sisteme ait genital sistem atrofileri, üretral sendrom, libido kaybı, bağ dokusu değişikliklerine bağlı cilt incelmeleri, atrofik değişimler, eklem ağrıları, idrar inkontinansı, uterus prolapsusu, sistorektosel sorunları ile de karşılaşılabilir. Menopoza girdikten 10-15 yıl sonra ; östrojen eksikliği arteriyel ve iskelet sistemi değişimleri sonucun da gelişecek serebrovasküler atak, koroner kalp hastalıkları ve osteoporozun nedeni olabilir (5). HRT, olgularda hormon eksikliğinin akut dönem, ara dönem, uzun dönemlerde ortaya çıkan semptomları iyileştirmek prensibi ile uygulanır. Östrojen eksikliğine bağlı semptomların sıklık ve şiddeti şüphesiz kişisel varyasyonlar gösterir (6). Postmenapozal dönemde HRT alan hastalarda bazı istenmeyen yan etkiler ilacın kullanımını kısıtlamaktadır. Hastaların bir bölümünde memede ağrı ve dolgunluk hissi oluşmaktadır ki bu şikayet HRT nin kesilmesine neden olan şikayetler içerisinde en sık rastlananlardandır. Ağrı tedavisi sonunda HRT'ne tekrar başlama oranı düşük kalmaktadır, bu nedenle önemli sorunlardan biri olarak ele alınmalıdır (7).

Mastalji, kadınların meme yakınmaları nedeniyle hekime başvurmalarının en sık nedenidir. Sağlıklı kadınlarda meme ağrılarının olup olmadığı sorgulandığında çoğunluğunda değişik derecelerde ağrıya sahip oldukları öğrenilmektedir. Sağlıklı kadınların % 69 unda onları rahatsız edecek ve günlük yaşantılarını etkileyecek derecede meme ağrıları olduğu ancak bunların sadece % 3,4 nün tedavi almayı araştırdığı saptanmıştır (8). Mastalji nedeniyle hekime başvurulmasındaki en önemli sebep meme kanseri korkusudur. Bu korku rahatlatıldığında başvuruların yaklaşık % 85' ine her hangi bir tedavi gerekmez. Ancak % 5-15 kadarında meme ağrısı kadının günlük yaşantısını etkileyecek kadar şiddetlidir (9). Mastalji, menstürel siklus ile ilişkili (siklik) ve ilişkili olmayışına (nonsiklik) göre ikiye ayrılır. Nonsiklik mastalji de memeden ve göğüs duvarı gibi çevre dokulardan kaynaklanan mastalji olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (10).

HRT alan kadınlarda fibroglandüler doku dansitesinin artışı küçük kanser odaklarının gizlenmesine neden olmakta, ayrıca tedaviye bağlı ağrı yakınması olan hastalarda yeterli kompresyon uygulanamaması nedeniyle mamografinin sensitivitesi azalmaktadır (11). HRT alan kadınlarda meme parankiminde mamografi ile saptanabilen bazı değişiklikler meydana gelir. Postmenapozal dönemdeki bu kadınlara düzenli mamografik takip uygulanması nedeniyle bu değişikliklerin bilinmesi önemlidir.

Tedavinin kesilmesinden sonra bu değişiklikler dramatik olarak azalmaktadır. Kombine östrojen ve progesteron tedavisi alan hastalarda diffüz olarak dansite artışı izlenirken, sadece östrojen kullananlarda daha çok kist formasyonu veya mevcut olan kist ve fibroadenomun boyutlarında artış görülmektedir (12,13).

Bu çalışmada ; Cerrahi ve fizyolojik menopozal kadınlara verilen değişik HRT rejimlerinin mastalji gelişimi üzerine etkisi ve gelişen mastaljinin mamografik değişiklikler yönüyle araştırılması amaçlandı.

Çalışmada aynı zamanda mastalji ile ilişkisini araştırmak amacı ile hormon profiline bakıldı. HRT kullanımı ile serum lipit değerlerindeki değişimlerin gözlenmesi sekonder olarak amaçlandı.

## II-GENEL BİLGİLER

### **Klimakterium, Menopoz ve Postmenopozal Dönem**

Menopoz ovaryan aktivitelerin kaybını takip eden dönemde adetlerin kalıcı olarak kesilmesidir. Son adetten en az bir yıl sonra kadının adet kanamaları olmamışsa post menopozal döneme girmiş sayılır (14) .

Klimakterium ise, ovulasyon fonksiyonunun tamamen ortadan kalktığı ve reproduktif durumdan postmenopozal döneme geçişi simgeleyen ve postmenopozal yılların tamamını içeren bir dönemin adıdır ( 15,16) .

Çoğu kadında menopoz ortalama 51 yaşında olmakla birlikte kısmi karşılaştırmalı çalışmalara dayanarak ortalama menopoz yaşı 50-55 yaşlar olarak tesbit edilmiştir (17). Buna karşılık ülkemizde yapılan çalışmalar Türk kadınında menopoz yaşının 46-48 arasında bulunduğunu göstermektedir. Günümüzde kadınlar ömürlerinin yaklaşık olarak 1/3 kadarını menopoz sonrası dönem içerisinde geçirmektedirler (18) .

Menopoz sigara içenlerde, histerektomi geçirenlerde ve doğum yapmamışlarda erken oluşur. Fakat bazı kadınlar hayatlarının 4. dekatında erken olarak menopoza girebilirler. Oysa bir kısmında 60 yaşına kadar mensturasyon görebilmektedir. Tüm kadınların ise yalnız % 1' i 40 yaşın altında menopoza girmektedir (19) .

### **Menopozda Oluşan Fizyolojik Değişiklikler**

Menopozla birlikte kadın vücudunda değişiklikler meydana gelecektir.

Bunlar ;

- Merkezi sinir sisteminde : otonom düzenlemenin bozulması sonucu postural hipotansiyon, bazal nükleusta nöron kaybına bağlı olarak harekette yavaşlık, nöron iletim hızında yavaşlamaya sekonder öğrenme hızında azalma, yakın hafızada bozulma (20) .
- Kardiovasküler sistemde : miyokard hipertrofisi ve kalp kapaklarında kalsifikasyon, kardiyak rezervde azalma, kardiyak debide azalma (20) .

- Solunum sisteminde : vital kapasitede, maksimum solunum kapasitesinde azalma ve rezidüel volümde artma vardır. İstemli ventilasyon % 60 azalır (20).
- Üriner sistemde : renal plazma akımının azalmasına bağlı olarak ilaç klirensinde azalma, idrarı konsantre etme yeteneğinde azalma (20) .
- Gastro intestinal sistemde : özefagus motilitesinde azalma, disfaji, barsak motilitesindeki azalmaya bağlı olarak konstipasyon, barsak mukozasında atrofi ve gastrik reflü (20) .
- Deri ve kas-iskelet sisteminde : cilt elastisitesinde azalma, kırışıklıkların oluşumu, doku iyileşmesinde gecikme, artrit insidansında artış, osteoporoz fibrozitis ve myozitis (21) .
- İmmün sistemde : hücresele immünitede azalma, enfeksiyonlara duyarlılıkta artış, immün cevapta bozukluk (21) .
- Metabolik değişiklikler : santral yağlanma, insülin duyarlılığında azalma nisbi hipotiroidizm (21) .
- Endokrin sistemde : bezlerde hacim küçülmeleri ve dejenerasyonlar şeklindedir (21) .

### **Meme Anatomisi**

Ovaryan disfonksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan meme gelişme bozuklukları, laktasyon ve patolojileri, oral kontraseptif ve HRT sırasında olabilecek değişiklikler nedeniyle meme günümüzde kadın reproduktif organlarının tamamlayıcı bir parçası olarak görülür.

Meme evrim süreci içinde modifikasyona uğramış ter bezlerinin süt üretimi için biraraya gelmesinden oluşurlar (22) . Memeler 2. ve 7. kostalar arasında uzanan hemisferik yapıda glandlardır. Yanlarda ise lateral sternal sınır ile anterior aksiller fold arasında yerleşmişlerdir. Memelerin büyük bir kısmı pektoralis major kası önünde, daha küçük bir kısmı serratus anterior , eksternal oblik ve rektus abdominis üzerinde yer alır. Meme dokusunun üçken dil şekilli bir kısmı (spence aksiller kuyruk) lateral ve yukarı uzanarak aksillada sonlanır. Areola memelerin ucunda yer alan 2-6cm çaplı sirküler, pigmente bir alandır (23) .

Meme çok zengin bir arteryel beslenmeye sahiptir. Memenin medial kadranda internal torasik arterin perforan dalları beslenmeyi sağlamaktadır.

Anterior interkostal arterlerin dallarında medial yanda beslenmeye katkıda bulunur. Lateral tarafta ise torakoakromial dal (aksiller arter) ve lateral torasik arterin eksternal mamarian dalı ile beslenmektedir .

Memenin venöz kanı aksiller ve internal torasik venler yoluyla süperior vena kavaya dökülürler. İnterkostal venler ve azygos ven aracılığı ile vertebral venöz pleksusa dökülür. Çok az bir kan akımı ise azygos sistem yoluyla portal sisteme dökülür (24).

Memelerin süperfisiyel kutanöz ve derin parankimatöz lenfatik drenajı vardır.

### **Embriyoloji ve Histoloji**

Memeler 5.ve 6.haftalar arasında ekstremitelerden uzanan süt çizgisi üzerinde bir çift yapı olarak gelişmeye başlarlar. Erişkin memeler glandüler ve duktal yapılar yanında fibröz bir stroma ve yağ dokusundan oluşmuştur. Her meme 15-20 koni şeklinde loptan meydana gelir. Her lobun içinde birçok laktiferöz kanal vardır ve bunlar birleşerek major duktusu oluştururlar. Normal meme dokusunun % 80-85'i yağ dokusundan oluşmuştur. Menses başlayınca memelerde periyodik premenstürel ve postmenstürel fazlar başlar. Premenstürel fazda asiner hücreler sayı ve boyut olarak artarlar, duktal lümenler genişler, meme boyutu ve gerginliği hafifce artar. Bu fazda birçok kadında memelerde hassasiyet ve ağrı görülür. Postmenstürel faz menstrasyon ile başlar, memelerdeki gerginlik azalır, meme boyutu küçülür, asiner yapılarda sayı ve boyut olarak azalma görülür. Laktiferöz kanallarda çap azalması dikkati çeker (25).

### **MASTALJİ ( MASTODİNİ )**

Kliniğe başvuran kadınların en genel meme şikayetlerinin başında mastalji gösterilir. Bununla birlikte tedavi gerektiren ağır göğüs ağrısı, kliniklere başvuran hastaların sadece % 5'inde bir problemdir. Mastalji ilk olarak Hughes tarafından tanımlanmıştır. Normal kadınlarda süresi değişkenlik gösteren nodulariteyle birlikte premenstürel bir meme ağrısı görülür. Ancak bu ağrı her zaman menstrasyonda çözülür. Şiddetli ağrı ve nodularite reproduktif çağ süresince bütün kadınlarda normal siklik değişikliklerin yansımalarıdır (26) .

Kadın popülasyonunda ciddi meme ağrısının prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Çalışan bayanlara bu durum sorulduğunda % 45'i hafif bir ağrıdan, % 21'i ise şiddetli bir ağrıdan yakınmakta olup % 21'lik grubun ancak yarısı bu durumu doktorlarına sormuşlardır. Ağrı kadınların % 50'sini meme



kliriklerine götüren bir semptomdur (27) . Öncelikle apse, periduktal mastit, sklerozan adenozis ve kanser gibi patolojik nedenlerin ekarte edildiği hastalara rahatca bir yaklaşım sergilenir. Bunun yanında % 15'lik hasta grubunun ağrısı o kadar şiddetli olur ki günlük yaşamları etkilenir ve bunlarda ilaç tedavisine alınır.

### **Etyoloji**

Siklik mastaljinin etyolojisinde hormonal faktörlerin etkili olması akılcı görünmektedir. Premenstrrel dönemde artış gösteren ve mensturasyonun başlamasıyla ortadan kalkan şikayetlere ovulasyonlu yıllarda belirgin olarak rastlanmaktadır.

Literatürde iki büyük seride mastaljili hastalarda progesteron seviyesinde azalma bildirilmektedir. Ancak diğer çalışmalarda böyle bir yetersizliği göstermek mümkün olmamıştır. Mauvais-jarvis ve ark. progesteron yetersizliğinin karşılanmamış östrojen aktivitesine ve menstrrel siklusun ikinci yarısında östrojen progesteron arasında dengesizliğe yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Bu teoriler mastaljinin tedavisinde antistrojenlerin ve progesteronun kullanılmasını gündeme getirmiştir. Kumar ve ark. yaptıkları kontrollü çalışmada luteal fazda progesteron seviyelerinin azalması nedeniyle ortaya çıkan relatif hiperöstrojenemi teorisinin doğruluğunu kanıtlayamamışlardır (28,29)

Yağdan fakir diyetle beslenen toplumlardaki kadınlarda mastaljiye daha az rastlanmaktadır. Yağın endojen hormon seviyelerini artırmak suretiyle meme ağrısına yol açtığını ileri süren teoriye dayanarak diyetteki yağın kısıtlanmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda siklik ve non siklik mastaljili kadınlarda kontrol gruplarına göre doymuş yağ asidi esterlerinin arttığı, esansiyel yağ asidi esterlerinin ise azalmış olduğu görülmüştür. Doymuş yağ asitlerinin esansiyel yağ asitlerine göre fazla oluşumu reseptörlerin duyarlılığında artışa yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle esansiyel yağ asitleri yetersizliğinin meme hormon reseptörlerinin fonksiyonunu etkileyebileceği ve onları hormonlara karşı aşırı duyarlı hale getirebileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Böylece dolaşımdaki normal hormon seviyelerine daha fazla hedef organ cevabı elde edilebilir. Ayrıca yapılan bir çalışmada yağdan fakir diyetin serum prolaktin seviyelerini etkilemeden, prolaktinin biyolojik etkinliğini azalttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ciddi mastaljili hastalarda prolaktin seviyelerinde yükselme saptanmasına rağmen birçok çalışmada bu bulgu gösterilememiştir (27) . Etyolojide kafein kullanımı, su retansiyonu ve psikonroz ileri sürülmüştür. Prece

ve ark.'ı mastalji hastaları kontrol grupları ile karşılaştırdıklarında mensturasyonun 5. ve 25. günleri arasında su retansiyonunda önemli farklar olmadığını göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda mastalji hastalarının psikonörotik olduğuna ilişkin hipotezin bilimsel bir dayanağı olmadığı bulunmuştur (28) .

### **Klinik Değerlendirilmesi**

Mastalji üç farklı klinik sendrom olarak klasifiye edilebilir. En yaygını siklik mastaljidir ve vakaların % 67'sini oluşturur. Siklik mastalji en sık olarak yaşamın 3. dekatında ortaya çıkar. Genellikle bilateraldir, üst dış kadranda lokalizedir ve nodularite ile birlikte dir. Hastalar bu ağrıyı hassasiyet veya ağırlık olarak tanımlarlar. Ağrı aksillaya, kola ve dirseğe yayılabilir. Mensturasyondan 7-10 gün önce ortaya çıkar ve mensturasyonun başlaması ile azalır. Kronik bir seyir gösterir ve menopozda semptomlar ortadan kalkar. Kadınların yaklaşık % 22' sinde menopozdan önce spontan iyileşme olabileceği bildirilmektedir. Siklik tabiatı tedavisinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Siklik mastalji premenstürel period sırasında olan meme ağrısı ile karakterize özel bir klinik sendromdur (29) . Ağrı çoğunlukla bir veya her iki memenin üst dış kadranda diffüz veya fokal olarak hissedilir. Siklik mastalji diğer periodik semptomların düzenli bir kompleksi ile beraber premenstürel sendromlar arasında sayılır (28) . Siklik mastalji bazı zamanlarda yaşam kalitesini etkileyecek kadar ağırlı geçebilir. Yinede genel olarak kabul edildiği gibi çoğu araştırmacılar bu durumu patolojik saymazlar. Siklik mastaljinin patogenezi hala bilinmemektedir. Fakat adet görmekte olan kadınları etkilediği ve menopozdan sonra genellikle görülmediği bilinir ve bu yüzden kadın seks hormonları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalar serum hormonlarının bazal seviyesinde herhangi bir anormallik gösterememişlerdir. Ayrıca kabul gören hipotezlerden biride bu durumun patogenezinde tam veya göreceli yüksek östrojen seviyesinin rol oynadığıdır (29). Son zamanlarda prolaktinin biyoaktif kısmı ile yapılan denemelerde normal gruptaki kadınlara göre siklik mastalji hastalarda bazal seviyelerde bir artış olduğu görülmüştür. Siklik mastalji kadınların % 22'sinde kendiliğinden rezolüsyona uğramasına rağmen menopoz döneminde kronik bir relapsa eğilim göstermektedir.

Menstürel siklusla ilgisi olmayan nonsiklik mastalji vakaların % 26'sından sorumludur. Son zamanlarda NSM'i ; gerçek NSM'i ve göğüs duvarı ağrısı olmak

üzere ikiye ayrılmıştır. Gerçek NSM'i daha çok bilateral olup daima lateral göğüs duvarında veya kostakondral eklemlerde hissedilmektedir. Ağrılı kostakondral eklem ise Trietz Sendromu olarak tanımlanır. Buda % 7 lik kısmı oluşturur. NSM'i genellikle 45 yaşlarında görülür. Postmenopozal olduğu gibi premenopozalda olabilir. Ağrı devamlı veya düzensiz ataklarla aralıklı olarak seyreder. Memenin bir kadranında veya yaygındır. Ancak çoğunlukla memenin iç kadranında veya subareolar bölgeye lokalizedir. Bazen yeri değişebilir. Hastalar bu ağrıyı yanma, çekilme, sızlama ve zonklama tarzında tanımlarlar. Aksillaya ve kola yayılması mümkündür. Siklik mastaljiye göre süresi daha kısadır, ortalama 35 ay olduğu ve % 50 sinde spontan iyileşme olduğu bildirilmiştir. Böyle bir differansiasyon gerçek nonsiklik meme ağrısı için önemlidir. Çünkü büyük olasılıkla hormonal tedaviye yanıt verecektir. Nonsiklik mastalji siklik mastaljiye göre daha ileri yaşlarda görülür. Ağrının menstural siklusla ilişkisi yoktur (30)

Hastanın değerlendirilmesine anamnez ve fizik muayene ile başlanmalıdır. Anamnezde ağrının süresi, yeri, periyositesi, karakteri ve ağrının hastanın günlük yaşantısına etkisi sorulmalıdır. Mensturasyon düzeni, oral kontraseptif kullanımı ve HRT'yi içeren hormonal anamnez de elde edildikten sonra öz ve soygeçmiş de öğrenilmelidir.

Fizik muayene sırasında dikkatli bir inspeksiyon ve palpasyon yapılmalıdır. Mastalji çoğunlukla muayenenin güç olmasına sebep olan nodularite ile birlikte. Titiz bir muayene zaten endişe içerisinde olan hastanın rahatlatılmasına da katkıda bulunacaktır. Hasta 35 yaşın üzerinde ise, dominant bir kitlesi veya güçlü bir aile hikayesi varsa mamografi yapılmalıdır. Gereğinde bunlara ultrasonografi, ince iğne aspirasyon biopsisi veya açık biopsi eklenmelidir.

Laboratuvar tetkikleri genellikle yardımcı değildir. Çünkü hastaların çoğunda hormon düzeyleri normaldir. Prolaktin seviyelerinin TRH ile stimülasyonu teorik olarak faydalı olabilir, ancak biraz invaziv olması nedeni ile önerilmemektedir.

## **MASTALJİ TEDAVİSİ**

Mastaljili hastaların tedavisindeki ilk adım onların iyi bir şekilde değerlendirilerek kanser varlığının dışlanmasıdır. Hastaların % 85' ine ağrıya kanserin sebep olmadığı gösterilmesi ve yeterli güvenin verilmesi ile yakınmaları ortadan kalkacak veya hastalar ağrıları ile kolaylıkla yaşayabilecektir. Geri kalan grupta ise ağrı yakınması hastanın günlük yaşantısına önemli derecede

engel olacağından tedavi uygulanması gereklidir. Hastalara uygun destekli bir sütyen giymeleri önerilmelidir. İngiltere de mastalji 100 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada uygun ölçü ve boyutta sütyen giymelerini takiben % 75'inde düzelme veya tam iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (31) .

Literatürde mastalji tedavisinde diyetten kafeinin çıkarılması, yağ kısıtlaması, E vitamini ve diüretik uygulaması ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Allen ve ark. 56 hastalık tek kör, rastgele çalışmalarında kafein kısıtlaması ile meme ağrısı ve hassasiyetinde azalma olmadığını gördüler. Buna karşılık birkaç çalışmada kafeinden kaçınmanın yakınmaların düzelmesine katkıda bulunacağına gösterilmesine rağmen çalışmaların oluşturulması tartışmaya açıktır. Çift kör, rastgele kontrollü çalışmalarda E vitamini ve plasebo arasında önemli farklar bulunmamıştır (32,33). Mastalji tedavisinde kullanılan ajanları şöyle sıralayabiliriz.

**% 9 GAMA LİNOLENİK ASİT:** Mastaljiye esansiyel yağ asitleri yetersizliğinin sebep olabileceği hipotezine dayanarak tedavide kullanıma girmiştir. Yararlanımı bromokriptine benzerdir, ancak danazolden daha azdır. Yan etkileri % 2 oranında şişkinlik ve bulantıdır. Cardiff Mastalji kliniğinde % 9 gama linolenik asit ile siklik ve nonsiklik mastalji hastalarda % 38 ile % 58 başarı oranları elde edilmiştir. Literatürde çift kör karşılaştırmalı bir çalışmada siklik ve nonsiklik mastalji kadınlarda 2 ve 4 aylık tedavi süreleri karşılaştırılmıştır. İki aylık tedavide % 42, dört aylık tedavide % 50 cevap alınmıştır. Önerilen doz miktarı günde 3 kez 100 mg dır. Bu tedaviye en az 3-4 ay devam edilmelidir. Önemli bir yan etkisinin olmaması ve bromokriptin'e eşdeğer etkinliği nedeniyle mastaljinin ilk basamak tedavisine % 9 gama linolenik asit ile başlanmalıdır (32,34,35) .

**DANAZOL :** Etkisi azaltılmış bir androjendir. Mastaljide % 70 lere varan başarı oranları elde edilmektedir. Ancak yüksek oranda yan etkilerin (% 20-% 33) görülmesi kullanımını kısıtlamaktadır. Daha çok dozla ilişkili olan bu yan etkiler kilo alma, akne amenore, hirsutismus, ses değişiklikleri ve gastrointestinal yakınmalardır. Literatürde yan etkilerini azaltmak amacı ile düşük dozda tedavi denenmiştir. Günlük 200 mg lık doza cevap veren hastalara 2 ay sonra 100 mg gün, daha sonra gün asırı 100 mg veya sadece menstürel siklusun 2. yarısında 100 mg gün de verildikten sonra dozun seri azaltılması aylık olarak devam ettirilerek semptomların 700 mg 'lık total aylık dozda yan etkisiz olarak kontrol edilmesi sağlanmıştır. Bu düşük dozda tedaviyi 12 ayda bir durdurarak ilaca gerek olup olmadığının değerlendirilmesi önerilmektedir. Literatürde gama linolenik asit

ve bromokriptin ile karşılaştırıldığında danazolün en etkin tedavi olduğu doğrulanmıştır (32,35,36) .

**GESTRİNON** : 19-nortestosteron derivesi olup antiöstrojenik, antiprogestajenik ve androjenik etkiye sahiptir. Hipotalamohipofizer seviyede midsiklik gonadotropinin ani artışını inhibe eder. Ayrıca hipofiz bezini, overleri ve memedeki östrojen reseptörlerini direkt olarak etkiler. Bu özellikleri nedeniyle siklik mastalji tedavisinde önemli etkinliğe sahiptir. Etkisi ve yan etkileri danazoldakilere benzerdir. Ancak gerekli olan doz miktarı danazolden azdır. Literatürde haftada 2 kez 2.5 mg 'lık tedavi ile siklik mastalji tedavisinde % 40-55 klinik cevap alınmıştır (37) .

**BROMOKRİPTİN** : Hipotalamo-hipofizer aksda dopaminerjik agonist olarak rol oynayan ergo alkaloididir. Prolaktin sekresyonunu baskılamaktadır. Normal ve hiperprolaktinematik kadınlarda serum prolaktin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Siklik mastaljili hastalarda ise prolaktinin dinamik sekresyonunu azaltabileceği düşünülmektedir. Prolaktin seviyelerinin düşürülmesinin ağrıyı nasıl azalttığı anlaşılammıştır. Meme parankim ve stromasının uyarımının azaltılmasına bağlı olabilir. Çift kör çalışmalarda bromokriptin tedavisi ile meme ağrısı, hassasiyet ve nodularitede önemli derecede düzelme gösterilmiştir. Ancak siklik mastaljili hastalarda yeterli cevap alınırken, nonsiklik mastaljili hastalarda cevap yetersizdir. Bromokriptin danazol kadar etkili değildir. Yan etkileri oldukça siktir ve dozla ilişkilidir. Bunlar bulantı, kusma, başağrısı, baş dönmesi ve postural hipotansiyondur. Tedaviye akşam yatarken 1.25 mg. ile başlanır, 3-4 günde bir 1.25 mg. artırılarak günde 2 kez 2.5 mg'a çıkılarak devam edilir. Tedavi kesildikten 1 ay sonra prolaktin seviyesi normale dönmesine rağmen mastaljideki etkinliği 3-6 ay devam etmektedir (38,39) .

**TAMOKSİFEN** : Östrojen agonisti ve antagonisti olan ve meme glandında östradiolun etkisini yarışma ile inhibe eden tamoksifen, trifeniletillen derivesidir. Literatürde ciddi mastaljili kadınlarda günde 20 mg'lık tamoksifen tedavisi ile % 71-78 oranında başarılı sonuç elde edilmiştir. Ancak 20 mg ile karşılaşılan ciddi yan etkiler nedeniyle 10 mg'lık dozla sonuçlar karşılaştırılmıştır. Yan etkilerde bu dozda önemli azalma görülürken ağrının iyileşmesinde ve tedavi kesildikten sonraki yakınmaların tekrarlama oranlarında değişiklik görülmemiştir. Yan etkileri bulantı, ateş basması, amenore, titreme, ürtiker, saç dökülmesi, şişmanlama,

irritabilite ve depresyondur. Tamoksifen tedavisi semptomların ciddi olduğu veya diğer tedavilerin yetersiz kaldığı hastalara saklanmalıdır (32,35,40) .

**PROGESTERON** : Siklik mastalji tedavisinde progesteron uygulanması luteal fazda östrojene karşı dolaşımdaki relatif bir progesteron yetersizliğini gösteren analizlere dayanmaktadır. Birkaç çalışmada progesteron derivelerinin meme ağrısı ve nodülaritede önemli düzelme yapmasına rağmen plasebo kontrollü çalışmalarda progesteronun önemli bir yararı gösterilememiştir (41) .

#### **LUTEİNİZAN HORMON RELEASİNG HORMON ( LHRH ) AGONİSTLERİ:**

Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamasına rağmen ciddi mastaljili hastalarda çok etkilidir. LHRH agonistleri ile literatürde siklik ve nonsiklik mastalji tedavisinde % 50-81 oranlarında başarı elde edilmiştir. Ancak önemli derecede trabeküler kemik kaybına sebep olmaktadır. Bu nedenle rutin olarak kullanılmamalı, sadece ciddi ve dirençli mastaljili hastalarda uygulanmalıdır.Tedavi süresi de 3 aydan uzun olmamalıdır (35,42) .

**TİROİD HORMONLARI** : Mastalji tedavisinde tiroid hormonları da kullanılmıştır. Günde 0.1mg levotiroksin ile hastaların % 47' sinde tam , % 26' sında kısmi cevap elde edilmiştir. Ancak mastalji tedavisinde daha yaygın kullanmak için ileri çalışmalara gerek vardır (43) .

#### **MASTALJİ VE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ**

Menopozal dönemde ortaya çıkan vazomotor semptomlar, nöroendokrin sistemi ilgilendiren şikayetler, alt ürogenital sisteme ait genital sistem atrofileri, bağ dokusu değişiklikleri, atrofik değişiklikler, arterial ve iskelet sistemi değişimleri sonucunda gelişecek serebrovasküler atak, koroner kalp hastalıkları ve osteoporozun önlenmesinde HRT'nin etkisi tartışılmaz. Araştırmacılar 85 yaşın üstündeki kadın popülasyonunda Alzheimer hastalığının % 50 oranında görüldüğünü göstermektedir. Son epidemiyolojik çalışmalar östrojen tedavisinin, Alzheimer hastalığının oluşumunu hem azalttığını hemde geciktirdiğini rapor etmektedir. Kaliforniya' da son yıllarda yapılan Rancho Bernardo çalışmasında uzun süreli östrojen kullananlar ile hiç östrojen kullanmayanlar karşılaştırıldığında, östrojen grubunun bellek skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Günümüzde genel eğilim kontrendikasyon bulunmayan tüm kadınlara HRT verilmesi yönündedir (35) . HRT'de amaç ovulatuvar fonksiyonları duran bir olguda en az yan

etki yapacak östrojen tipini seçerek serum estradiol düzeylerini, premenopozal kadının seviyelerine getirmektir (36) .

Postmenopozal dönemde HRT alan hastalarda bazı istenmeyen yan etkiler ilacın kullanımını kısıtlamaktadır. HRT sırasında karşılaşılan yan etkiler ; memede dolgunluk, hassasiyet artımı, epigastrik yakınmalar, irritabilite, akne, mayi retansiyonu, depresyon, başağrısı, anksiyete, iştah artımı, yorgunluk ve konsantrasyon kaybıdır. % 5 olgu yan etkiler nedeniyle ilaç kullanımını bırakmaktadır. Tedavinin başlangıcında hastalar bu yan etkiler açısından bilgilendirilmeli ve tedaviye başladıktan bir ay sonra mutlaka kontrole çağırılmalıdır (44) . Bu şikayetler progesteron'un tek başına yada östrojen ile kombine olarak kullanıldıklarında ortaya çıkar. Bu etkiden progesteron sorumludur. HRT tedavisinde kombine olarak östrojen + progesteron kullanımı ile hormonların tek tek kullanımlarındaki yan etkilerini en aza indirmek amaçlanmıştır. Özellikle östrojenlerin osteoporoz, kardiovasküler hastalık ( KVH ) üzerindeki iyileştirici etkileri dışında endometrium ve meme üzerindeki negatif etkileri dengede tutulmak üzere progesteron ile kombine tedavilere geçilmiştir. Kombinasyonlarda progesteron açısından hedef ise, östrojenlerin maksimum iyileştirici etkisini bozmayan ve minimum lipit metabolizması yan etkili ve premenstürel sendrom benzeri semptom yaratmayan progesteron derivelerini kullanmaktır. Bu görüş içinde 1980 yılından itibaren HRT de östrojen + progesteron kombinasyonları yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (45,46) .

Hormon replasman tedavisine başlayan kadınların az bir kısmında geçici meme hassasiyeti, memede ağrı ve dolgunluk hissi oluşmaktadır. Mastalji HRT'nin kesilmesine neden olan şikayetler içerisinde en sık rastlanılandır. Bu kadınların çoğu ileri yaşta ve menopoza uzun süredir girmiş olanlardır. Ağrı tedavisi sonunda HRT ne tekrar başlama oranı düşük kalmaktadır, bu nedenle önemli sorunlardan biri olarak ele alınmalıdır. Mastalji, kadınların meme yakınmaları nedeniyle hekime başvurmalarının en sık sebebidir. Sağlıklı kadınlarda meme ağrılarının olup olmadığı sorgulandığında çoğunluğunda değişik derecelerde ağrıya sahip oldukları öğrenilmektedir. Meme hassasiyeti geçicidir, genellikle 6 ay içerisinde çözülür ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Literatürdeki mastalji nedeniyle HRT 'nin bırakılma oranı % 5 olarak bildirilmiştir. Meme hassasiyeti HRT için kontrendikasyon olarak düşünülmemelidir. Ayrıca HRT'den önce meme hassasiyeti olan kadınların bir bölümünde tedavinin başlamasından sonra yakınmaların düzeldiği bildirilmiştir.

Yaşlı kadın grubunda oluşabilecek meme hassasiyetini azaltmak için HRT'ne düşük dozda başlanması ve yavaş yavaş artırılması önerilmektedir (47,48). Östrojen, meme epitel hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin üretimini artırır (7). Postmenopozal kadınlarda atrofiye uğramış meme epitelial dokusunun rejenerasyonu, memede ağrı, huzursusluk hissi, gerginlik hissi yaratabilecek kadar fazla olabilir. Hormonal tedavinin kesilmesi meme boyutlarında azalmaya yol açacaktır bu da mastaljiye azalma ile sonuçlanacaktır. Meme ağrısının remisyonunu takiben, kadına ağrı nedeni ve nasıl kontrol edilebileceği hakkında tavsiyelerde bulunulmalıdır.

### **Östrojenin meme dokusu üzerine etkisi:**

İnvivo ve invitro çalışmalar ile östrojenin meme hücrelerinde mitoz hızını arttırdığı gösterilmiştir. Meme epitel ve yağ dokusunun östrojene afinitesinin oldukça fazla olduğu bilinir. Çünkü meme dokusunda yüksek düzeyde östrojen metabolizması olur. Memenin bu özelliği premenopozal ve postmenopozal dönemde benzerlik gösterir. Bu bilgilerden yola çıkarak meme kanseri ile östrojen arasındaki ilişkinin vasküler sistemde dolaşan östrojen düzeyinden çok, meme hücrelerinin östrojen metabolizması ile ilgili olduğu söylenebilir. Ayrıca östrojen meme kanser hücrelerinde Katepsin-D üretimini artırır. Bu maddede mitotik ve asidik proteinaz etki göstererek tümörün invazyon ve metastatik özelliğini etkiler .

Östrojen meme duktus epitelinde proliferasyon ve diferansiyasyona neden olur. Periduktal stroma da östrojen etkisi ile uyarılmaktadır. Karşılanmamış östrojen, bireyi çevresel karsinojenlere karşı duyarlı hale getirerek meme kanseri gelişimine yol açmaktadır (49,50,51) .

Kadın hayatında iki dönem vardır ki, biri menarştan hemen sonra diğeri ise menopozdan hemen önceki bu dönemler anovulatuvar dönemlerdir. Bu dönemlerde memeler uzun süre östrojen etkisinde kalmakta ve sonuçta meme kanseri gelişimine ortam hazırlamaktadır. Fakat son yıllarda östrojenin meme üzerine bu etkisinin geçerli olmadığını gösteren araştırmalar vardır. Bergkvist 9 yıldan uzun süren östrojen kullanımlarını değerlendirmiştir. 1991'de Palmer ve Kaufman gibi araştırmacılar 15 ve 10 yıldan uzun kullanım sonuçlarını bildirmişlerdir. Araştırmacıların saptadıkları rölatif risk sırası ile 1.8 , 1.5 ve 0.9'dur (52,53). Bergkvist'in çalışmasında, olguların sadece % 22'si konjuge östrojen kullanmıştır ve bu grupta HRT altında meme kanseri riskininin artmadığı, 1.8 olarak bildirilen riskin östradiol kullanan gruptan kaynaklandığı dikkati çekmektedir.



Benzer bir durum Kaufman'ın çalışmasında da görülmektedir. Bu çalışmada olguların tamamı konjuge östrojen kullanmış ve meme kanseri riskinin artmadığı saptanmıştır (54) .

#### **Progesteronun meme dokusu üzerine etkisi :**

Progesteronun meme dokusu üzerindeki primer etkisi, meme lobul ve alveollerinin gelişimini hızlandırması şeklinde ortaya çıkar. Progesteron etkisi ile alveol hücreleri çoğalır, büyür ve sekreatuar özellik kazanır. Bilinen bu etkiler yanında önceleri progesteron, özellikle endometriyumda olmak üzere östrojen ile oluşan proliferatif etkiyi önleyen olarak tanımlanırdı. Sonraki yıllarda bazı dokular üzerinde proliferatif, başka bir deyişle mitojenik etkisinde olduğu anlaşıldı (55). Bu bilgilere göre progesteronun meme hücreleri üzerindeki etkisi endometriyum hücrelerinden farklıdır. Foliküler fazda endometriyum hücrelerinden östrojenik etki ile mitotik aktivite belirgin olarak artarken luteal fazda progesteron etkisi ile baskılanır. Buna karşılık meme hücrelerinde en yüksek mitotik aktivite progesteron etkisi ile luteal fazda görülür (56,57) .

Progesteronun meme dokusu üzerine başlıca etkilerini şöyle sıralayabiliriz :

- 1- Progesteron, östradiol dehidrogenaz ve östron sülfür transferaz enzim aktivitesini arttırarak östradiol ve östron yıkımını artırır. Bunun sonucunda östrojenlerin kanser hücre aktivitesindeki muhtemel etkileri azaltılmış olur (58) .
- 2- Progesteron, memenin lobuloalveolar hücrelerinde, maturasyonu sağlayarak ileri bölünmelerini önler ve endometrial stromal hücrelerde geçici proliferatif etki gösterir (59) .
- 3- Progesteron, meme hücreleri üzerinde östrojen reseptörlerinin sayısını azaltarak östrojenin bu hücreler üzerindeki mitojenik etkisini azaltır (60) .
- 4- Progesteron, malign meme hücrelerinin mitozunu arttırdığı bilinen c-myc ve c-fos protoonkogen proteinlerinin yapımını azaltır. Aslında progesteron meme kanser, hücrelerinde mitoz hızını geçici bir süre arttırır. Bu etki hücre bölünmesinin ileri G1 fazında c-myc ve c-fos proteinlerin progesteron etkisi ile kısa süreli artışı sonucunda ortaya çıkar. Ancak progesteron etkisinin devamı halinde artan bu mitotik aktivite c-myc ve c-fos proteinlerinin yapımının azalması sonucunda yavaşlar ve durur (61) .
- 5- Progesteron, meme kanser hücrelerinin büyüme faktörü olarak bilinen katepsin-D'nin yapımını azaltır (62) .
- 6- Progesteron apoptosiz'i hızlandırır, meme dokusunda DNA sentezini arttırır(63).

7- Uzun süre kullanımları endometrial ve meme hücrelerinde mitozu inhibe eder.

## **MEMENİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

Memenin yumuşak dokusunu ve patolojik değişikliklerini objektif ve grafik olarak yansıtan mamografi memenin primer görüntüleme yöntemidir. Diagnostik ve tarama amaçlı olarak iki şekilde sınıflanabilir.

Mamografi ilk kez 1913'te tümörün aksiller yayılımını göstermek amacıyla uygulanmış olup, doğru pozisyon vermenin ve kompresyonun önemi ancak 1950'li yıllarda anlaşılmıştır. Kompresyon uygulanmasında amaç hareket artefaktının önlenmesi, rezolüsyonun artırılması, birbiri üzerine süperpoze olan dokuların ayırt edilebilmesi ve tüm memeye eşit oranda ışın verilerek total radyasyon miktarının azaltılmasıdır (64) .

Standart olarak kraniokaudal ve mediolateral oblik pozisyonlarda film alınır. Memenin tümüyle görüntülenebildiği tek pozisyon oblik projeksiyondur. Ayrıca bu projeksiyonda memeye verilecek açı nedeniyle lezyonların lokalizasyonu doğru olarak belirlenemeyebilir. Şüpheli bir lezyonun daha iyi gösterilebilmesi ve lokalizasyonunun net olarak belirlenmesi gerektiğinde incelemeye mediolateral grafiler de dahil edilebilir.

Memenin herhangi bir bölümünün daha iyi değerlendirilmesi için ek grafiler alınması gerekebilir. Bunlardan en sık başvuru olanlar spot kompresyon ve magnifikasyon grafileri ile tanjansiyel grafidir.

## **Mamografik Tarama**

Meme kanseri kadınlar arasında görülen en sık ölüm nedenlerinden birisidir. Sıklığı değişik popülasyonlarda farklı olmakla birlikte, istatistiksel olarak her 8-11 kadından biri hayatının bir döneminde meme kanserine yakalanmakta, ve her 25 kadından biri bu nedenle hayatını kaybetmektedir (65) .

Meme kanserinde lezyonun büyüklüğü arttıkça, grade'i aksiller metastaz riski artar. Bu nedenle, nonpalpabl tümörler klinik olarak manifest olanlara oranla daha iyi prognoz gösterirler (66) .

Bazı araştırmacılar, radyasyona bağlı olarak meme kanseri gelişme riski nedeniyle mamografik taramaya karşı çıkmışlardır. Bu risk teorik olarak gerçekte var olmakla birlikte, günümüzde kullanılan modern cihazlar ve düşük doz içeren mamografi tekniği sayesinde gerçekleşme olasılığı son derece düşüktür. Bu konudaki en geniş çalışma olan " Forrest Report " ta 40 yaşın

üzerindeki kadınlar için hesaplanan teorik risk oranının, taramanın faydaları da gözönüne alındığında, ihmal edilebilecek kadar düşük olduğu belirtilmektedir (65) .

Bugün 50 yaşın üzerindeki kadınlar için mamografik taramanın kesinlikle faydalı olduğu yaygın olarak kabul edilmekte ve bu yaş grubundaki tüm kadınların yılda bir kez mamografi çektirmesi önerilmektedir (67,68). Taramanın sadece mamografi ile yapılması yeterli değildir. Benzer aralıklarla düzenli olarak yapılacak klinik muayene, tarama sonuçlarını daha da iyileştirecektir.

40-50 yaşlar arasındaki kadınlarda ise taramanın faydası kesin olarak gösterilememiştir. Bunun başlıca nedeni bu yaş grubunda meme kanserinin daha az sıklıkla görülmesidir. Ayrıca, genç kadınlarda meme parankim yoğunluğunun daha fazla olması, mamografinin sensitivitesini bir miktar düşürür. Bu yaş grubunda taramanın gerekli olup olmadığı konusunda değişik araştırmalar çelişkili sonuçlar bildirmekte olup ortak bir kanıya varılamamıştır. Bununla birlikte son yıllarda, genç yaşdaki kadınlarda meme kanserinin ileri yaş grubuna kıyasla daha kötü seyrettiği ve hızlı büyüdüğü gözönüne alınarak, 40-50 yaşlar arasındaki kadınlara da yıllık mamografik tarama önerilmektedir. 40 yaşın altındaki kadınlarda rutin tarama yapılmaz. Ancak ailesinde meme kanseri anemnezi olan kadınların taramaya, en yakın akrabasının meme kanserine yakalandığı yaştan 10 yıl önce başlatılması gerekir (69,70) .

### **Meme parankim paternleri**

Meme anatomik olarak yağ, süt bezi ve destek bağ dokusundan meydana gelmiştir. Mamografide memenin yağ dokusu radyolüsen, bağ dokusu lineer bantlar şeklinde radyodens, glandüler dokular ise orta derecede yoğun opasiteler şeklinde izlenir. Bu dokuların birbirine göre oranları memenin mamografik görünümünü etkiler. Genel olarak gençlerde memenin glandüler dokudan zengin, dolayısıyla mamografik olarak yoğun görünümde olması, yaş ile birlikte memenin giderek yağ involüsyonuna uğraması ve parankim yoğunluğunun azalması beklenir (68) . Kompans ve ark. bir çalışmada yaklaşık % 50 kadında yaş ile birlikte yağ involüsyonunda artış görülmediğini ve memedeki yağ oranının vücuttaki yağ miktarı ile orantılı olduğunu bildirmiştir (69). Menstürel siklus boyunca olduğu gibi kadının yaşamı süresince puberte, gebelik, laktasyon ve menopoz dönemlerinde meydana gelen hormonal değişiklikler de mamografik dansite üzerinde son derece etkilidir.

## **Meme patolojilerinde karşılaşılan mamografik bulgular**

Mamografiler her zaman çift taraflı olarak çekilmeli ve karşılıklı olarak değerlendirilmelidir. Varsa eski filmlerin de yenilerle mukayese edilmesi gerekir. İki inceleme arasında gelişen her türlü yeni opasite (neodansite), sonografik olarak kist olduğu gösterilmediği sürece şüpheli olarak değerlendirilmeli ve biyopsi düşünülmelidir. Mamografide neodansitelerin dışında değerlendirilmesi gereken bulgular 6 başlık altında toplanabilir.

1. Asimetrik yoğunluk
2. Parankimal distorsiyon
3. Kitleler
4. Kalsifikasyonlar
5. Deri, meme başı ve trabeküler yapılarda meydana gelen değişiklikler
6. Aksiller lenf nodları

### **Asimetrik yoğunluk**

Mamografide her iki memede parankim yoğunluğunun ve lokalizasyonunun simetrik olması beklenir. Yaklaşık % 3 olguda fizyolojik olarak parankimal asimetri görülebilir. Ancak nadiren de olsa malign lezyonlar bu şekilde bulgu verebilmekte ve gerçek kitleler ile kitle benzeri opasitelerin ayırte edilmesi oldukça güç olabilmektedir.

Lezyonun dansitesinin araya giren yağlı doku nedeniyle nonhomojen olması, değişik projeksiyonlarda lezyonun şekil değiştirmesi ya da sadece tek planda izlenmesi, konturların kitleye uyar şekilde konveks değil konkav olması, beraberinde parankimal distorsiyon, mikrokalsifikasyon veya palpabl kitle saptanmaması bu görünümün daha çok normal parankime ait olduğunu düşündürür. Karar verilemeyen durumlarda bölge ultrasonografi ile de incelenmelidir (70) . Geçmişte vasküler yapıların veya duktusların asimetrik olarak belirgin olmaları da malignite kriteri olarak değerlendirilmekle birlikte, günümüzde bu bulgular tek başlarına anlamlı kabul edilmemektedir (71) .

### **Parankimal distorsiyon**

Memede trabeküler ağ ve duktuslar meme başına doğru yönlendirilmişlerdir. Bu yapıların meme başı dışında herhangi bir odağa doğru toplanmaları halinde parankimal distorsiyondan söz edilir. Birbiri üzerine süperpoze olan dokular da benzer görünüme neden olabileceği için öncelikle spot kompresyon grafisi ile distorsiyonun kaybolup kaybolmadığı incelenmelidir (71) .

Meme kanserinin dışında postoperatif skar, operasyon veya travma sonrası gelişen yağ nekrozu ve radyal skar gibi bazı benign lezyonlar da mamografide bu şekilde bulgu verebilmektedir. Mamografide lezyonun belirgin bir gövdesi olmaması, distorsiyonun tek projeksiyonda daha belirgin izlenmesi, görünümün daha çok benign karakterde olduğunu düşündüren bulgulardır. Bununla birlikte anamnezde operasyon veya travma gibi tipik özellikler bulunmayan hastalarda distorsiyon saptanması halinde, malignitenin dışlanabilmesi için kesin biyopsi endikasyonu vardır (70,72) .

### **Kitleler**

Mamografide kitleler değerlendirilirken konturların düzgünlüğü, yoğunluk, büyüklük ve eşlik eden diğer bulgular gözönüne alınır. Değerlendirme mümkünse mutlaka eski filmlerle karşılaştırılarak yapılmalıdır.

Bazı kitlelerin mamografik görünümüne bakarak kesinlikle benign olduklarını söylemek mümkündür. Bunların başında yağ içerikli kitleler yani lipom hamartom ve posttravmatik yağ kistleri gelmektedir. Bu lezyonlar mamografide kısmen ya da tümüyle radyolüsen görünümünde izlenirler. İntramammarian lenf nodlarında da tanı oldukça kolay olup, tipik olarak kenarları çentikli (böbreğe benzer şekilde), hiler bölgeleri radyolüsen ve yoğunlukları düşüktür. Bu grubun dışında kalan kitlelerde başlıca ayırt ettirici özellik konturların düzgün olup olmamasıdır. Düzgün konturlu ve çevre parankimde keskin bir sınırla ayırd edilen kitleler öncelikle benign olarak değerlendirilirler. Mamografide böyle bir kitle saptanması halinde sonografi ile kist-solid ayrımı yapılmalıdır. Kistik görümlü lezyonların ayırıcı tanısında basit ya da komplike kistler, postoperatif koleksiyon, abse ve hematomlar yer almaktadır. Düzgün konturlu solid kitlelerin ayırıcı tanısında ilk sırada fibroadenom gelir. Fibroadenomlar daha çok gençlerde görülmekle birlikte her yaş grubunda saptanabilmektedir. Memede benzer görünüme neden olacak diğer benign solid lezyonlar başta fibrozis olmak üzere fibrokistik hastalığın çeşitli komponentleri, intraduktal papillom ve sarcoma phylloidesdir.

Malign lezyonlar da nadiren düzgün konturlu kitleler şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle medüller, müsinöz ve papiller karsinomlar bu şekilde bulgu verebilirler. Bunların dışında sarkomlar, memenin metastatik tümörlerinin ve lenfomanın meme tutulumunda düzgün konturlu kitleler görülebilir. Bununla birlikte, bu tür lezyonlarda konturlar her ne kadar ilk bakışta düzgün olarak

değerlendirilirse de, daha dikkatli incelendiğinde çoğunlukla siliklik, kısmi düzensizlik veya mikrolobülasyon görülmekte ve bu şekilde ayırım yapılabilmektedir. Bu nedenle düzgün konturlu izlenimi veren bir kitle varlığında, lezyonun benign ya da malign olduğuna karar vermeden önce spot kompresyon veya magnifikasyon grafilerinden yararlanarak mümkün olduğunca ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Kısmen de olsa düzensiz konturlu oldukları saptanan tüm kitlelere cerrahi ya da perkütan biyopsi yapılması gerekir. Düzgün konturlu, sonografik incelemede homojen strüktürdeki benign görünümlü kitlelerde malignite riski çok düşüktür ( yaklaşık % 2 ). Bu nedenle bu lezyonlarda cerrahi biyopsi önerilmemektedir. Bu lezyonlar önce 6 ay daha sonra 1 yıl aralıklı mamografilerle takibe alınabilirler. Özellikle 1.5-2 cm'den büyük kitlelerde önce biyopsi yapılması uygun olur. 2 yıllık takipte stabil kalan lezyonlar genel olarak benign kabul edilmektedir. Takip sırasında boyut veya görünümünde değişiklik saptanan lezyonlarda biyopsi endikasyonu vardır.

Mamografide çevre parankime doğru ışınsal uzanımlar gösteren, diğer bir deyimle spiküle konkonturlu kitleler malign olarak değerlendirilir. Bu tür lezyonlar nedeniyle yapılan biyopsilerde pozitif belirleyicilik oranı % 85-90 civarındadır (71,72) .

### **Kalsifikasyonlar**

Kalsifikasyonlar hem tarama hemde diagnostik amaçlı mamografilerde en sık karşılaşılan bulgulardan birisidir. Büyük çoğunluğu benign natürde olup tipik mamografik görünümleri sayesinde kolayca tanınabilirler.

Mamografide malignite açısından en sık karşılaşılan kalsifikasyonlar mikrokalsifikasyonlardır. Eşlik eden kitle olmaksızın sadece mikrokalsifikasyon nedeniyle yapılan biyopsilerin % 25-35'inde malignite saptanmakta ve bunların büyük çoğunluğunda ( % 50-75 ) tümör in situ evrede yakalanmaktadır. Meme kanserinin en erken bulgularından biri olarak kabul edilen mikrokalsifikasyonları doğrulukla gösterilebilen tek radyolojik modalite mamografidir.

Mikrokalsifikasyonlar, önemli bir malignite kriteri olmakla birlikte, başta sklerozan adenozis olmak üzere fibrokistik hastalığın çeşitli komponentlerinde de görülebilir. Ayrıca, tanı magnifikasyon grafilerinin sağlayacağı ek bulgulardan da yararlanılarak kalsifikasyonların dağılım, sayı ve şekillerine göre yapılır. Diffüz veya bölgesel dağılım gösteren kalsifikasyonlar öncelikle benign olarak değerlendirilir ve mamografik olarak takip edilirler. Buna karşın belirgin grup

oluşturan, duktus trasesine uyar tarzda lineer bir hat boyunca uzanan veya segmenter dağılım gösteren kalsifikasyonlar malignite açısından daha kuşkuludur. Tüm bu ayırt ettirici özelliklere rağmen malign mikrokalsifikasyonların sadece % 22'sinin tipik görünümü olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle sayıları 5'ten az olmak koşuluyla tüm grup oluşturan mikrokalsifikasyonlarda biyopsi endikasyonu vardır (73,74).

### **Cilt ve trabeküler paternde görülen değişiklikler**

Meme cildinin normal kalınlığı 0.5-2 mm arasında değişmektedir. Kalınlığın 3 mm'nin üzerinde olması patolojik kabul edilir. Cerrahi girişimler sonrasında sıklıkla ciltte lokal kalınlaşma ve retraksiyon görülebilir. Benzer görünüm meme kanserinde de cilt invazyonuna bağlı sekonder bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Genellikle böyle olgularda tümörün kendisi ve cilde olan uzanımı oldukça barizdir. Bununla birlikte nadiren yoğun meme parankimi nedeniyle kitlenin gösterilemediği durumlarda, bu sekonder bulgular yardımıyla tanıya ulaşmak mümkün olmaktadır.

Meme cildinde diffüz kalınlaşma ödem bulgusu olup genellikle trabeküler yapılarda kalınlaşmaya bağlı retiküler görünüm ve meme parankim yoğunluğunda artış ile birlikte tespit edilir. Mamografide bu görünüme yol açan başlıca patoloji enflamatuar meme karsinomudur. Lenfatik infiltrasyona bağlı oluşan yoğun ödeme ek olarak tümörün infiltratif büyümesi ve belirgin kitlesel kontur çizmemesi nedeniyle, enflamatuar karsinomlarda tanı klinik açıdan oldukça bariz olmasına rağmen, mamografide esas odağı göstermek zaman zaman son derece güç olmakta ve tanı yine bu sekonder bulgular yoluyla konmaktadır. Enflamatuar karsinom dışında mamografide benzer görünüme neden olabilecek diğer patolojiler infeksiyon, radyoterapiye bağlı ödem ve lenfomadır. Bu patolojilerin tümünde anamnez ve klinik bulgular yardımıyla ayırıcı tanı yapılabilir. Lenfomada meme tutulumu oldukça nadir olup, düzgün konturlu kitle şeklinde fokal veya diffüz tutulum izlenebilir (71,75).

### **Aksiller lenf nodları**

Mamografik incelemede aksiller lenf nodu oldukça sık rastlanan bir bulgudur. Mamografik görünümüne dayanarak lenf nodlarının benign olup olmadığını ayırt etmek son derece güçtür. Genel olarak benign lenf nodlarının boyutunun 2 cm 'in altında olması beklenirse de 3.5 cm'e kadar ulaşabileceği bildirilmektedir. Hiller ve santral bölümleri radyolüsen görünümlü lenf nodları öncelikle benign olarak değerlendirilir. Tümüyle yoğun görünümlü lenf nodlarında

ise malign infiltrasyon veya reaktif hiperplazi saptanabilmektedir. Malign infiltrasyonda en güvenilir mamografik bulgular lenf nodlarının konturlarında düzensizlik ve içerisinde mikrokalsifikasyonlar olmasıdır. Özellikle kontur düzensizliği varlığında perinodal invazyondan da söz etmek mümkündür. Ancak bu bulgular aksiller metastaz saptanan olguların çok az bir kısmında saptanabilmektedir (76) .

### **Postmenopazal hormon replasman tedavisi gören hastalarda mamografik değişiklikler**

Postmenopozal dönemde gelişen vazomotor semptomların, genital atrofinin, osteoporozun ve kardiovasküler sistem ile ilişkili komplikasyonların önlenmesinde HRT nin etkinliği bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde postmenopozal kadınlarda HRT kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (77) .

HRT de temel prensip eksik olan östrojenin yerine konmasıdır. Ancak tek başın östrojen kullanımı endometrial hiperplaziye neden olur ve endometrium kanseri riskini artırır. Bu nedenle uterusu sahip kadınlarda östrojen ve progesteronun kombine olarak kullanımı önerilmekte, histerektomili hastalarda ise tek başına östrojen tedavisinin yeterli olduğu kabul edilmektedir (78) .

Endometriyum gibi meme dokusu da östrojene duyarlıdır. Hormonal aktif dönemde ve premenopozal meme parankim dansitesi, postmenopozal kadınlardan daha fazladır. Yaş ilerledikçe hormon düzeylerinin ve dolayısıyla meme üzerindeki etkilerinin azalmasına bağlı olarak memenin fibroglandüler dokusu azalır veya değişmeden kalır (79) . Menopoz sonrası dönemde östrojen alımının meme parankimi üzerinde uyarıcı etkisi sonucu, parankimin kanser riskinin yüksek olduğu yoğun yapıda kalabileceği düşünülmektedir. Uzun süreli östrojen kullanımı ile meme kanseri gelişimi arasında ilişkiyi araştıran birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda, hormon kullanmayan kadınları karşılaştırarak yapılan bazı araştırmalarda tedaviye bağlı meme kanseri gelişimi açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ancak kabul gören görüş, özellikle uzun süreli ( 10-15 yıldan fazla ) östrojen kullanımının meme kanseri riskini arttırdığı yönündedir (80) .

Östrojene ilave olarak kullanılan progesteronun da meme kanseri riskini arttırdığını ileri sürenlerin yanında, değiştirmedığını ve hatta azalttığını savunanlar da bulunmaktadır (81) .



HRT'nin meme kanserine yol açma olasılığının dışında, postmenopozal dönemde meme kanseri açısından başlıbaşına riskli bir dönemdir. HRT alan kadınlarda fibroglandüler doku dansitesinin artışı küçük kanser odaklarının gizlenmesine neden olmakta, ayrıca tedaviye bağlı ağrı yakınması olan hastalarda yeterli kompresyon uygulanamaması nedeniyle mamografinin sensitivitesi azalmaktadır. Bu nedenle tedaviye bağlı ağrı yakınması gelişen semptomatik hastalar HRT gerekliliği açısından tekrar değerlendirilmelidir. Mutlak tedavi endikasyonu mevcut ise östrojen dozu düşürülerek menopoza bağlı şikayetler takip edilebilir (82) .

Mamografide dansite artışı ve malignensi arasındaki ilişki 2 şekilde açıklanabilir (1) Mamografi üzerindeki dansite artışı non-kalsifiye malign kitleleri gizleyerek çevre dokuların anlaşılabilir bozukluklarını kapatır. (2) Dansite artışı veya belli bir zaman dilimi içindeki yeni bir dansite değişikliği malignensinin bir işareti olabilir. Periyodik olarak yapılan kontrol mamografilerinde yeni bir nodül gelişimi veya mevcut olan nodülün boyutlarında artma tespit edilirse malignite ihtimalini dışlamak amacıyla öncelikle lezyon sonografik olarak değerlendirilmeli ve kistik solid ayırımı yapılmalıdır. Solid lezyonlarda histopatolojik tanı gereklidir. Nodül 1cm 'den küçük ve yağlı meme içinde derin lokalizasyonda ise ( toraks duvarına yakın ) ultrasonografik olarak bu ayırımı yapmak güç olabilir. Bu durumda lezyonlar mamografik olarak takip edilmeli, boyutlarında artma saptanırsa histolojik tanı elde edilmelidir (83) .

HRT alan kadınlarda meme parankiminde mamografi ile saptanabilen bazı değişiklikler meydana gelir. Yapılan araştırmalarda gerek cerrahi gerekse doğal menopozal durumun meme parankiminin dansitesini etkilemediği görülmüştür. Ertüngealp ve ark. 'nın 108 hastayı kapsayan bir çalışmalarında prematür, doğal ve cerrahi menopozlu kadınların mamografilerinde dansite artışı yönünden herhangi bir farklılık görülmemiştir. Postmenopozal dönemdeki bu kadınlara düzenli mamografik takip uygulanması nedeniyle bu değişikliklerin bilinmesi önemlidir. Östrojen ve progesteronun memenin fibroglandüler dokusu üzerindeki fizyolojik etkilerinin bilinmesi bu değişikliklerin yorumlanmasında yardımcı olmaktadır. Östrojen meme duktus epitelinde proliferasyon ve diferansiyasyona neden olur. Periduktal stroma da östrojen etkisi ile uyarılmaktadır. Progesteron ise duktusların distal kısmında östrojen ile sinerjik etki göstererek lobula-alveolar yapının

gelişimini artırır. Buna karşın progesteron, östrojene zıt etki göstererek ana duktus epitelindeki proliferasyonu azaltmakta, ancak diferansiyasyonu arttırmaktadır (84) .

HRT sonrasında meme dokusunda meydana gelen değişiklikler ; diffüz multifokal dansite artışı, asimetrik dansite artışı, kist formasyonu, fibroadenom ve kistlerin boyutlarında artma şeklindedir. Bu değişiklikler genellikle iki taraflı olmakla birlikte, asimetrik dansite artışının tek memede ortaya çıktığı olgularda bildirilmiştir. Meme boyut ve yoğunluğunda artma sadece birkaç aylık tedaviden sonra gelişebilmektedir. En erken mamografik dansite değişikliği 4 aylık tedaviden sonra görülmektedir (12) .

Tedavinin kesilmesinden sonra bu değişiklikler dramatik olarak azalmaktadır. Kombine östrojen ve progesteron tedavisi alan hastalarda diffüz olarak dansite artışı izlenirken, sadece östrojen kullananlarda daha çok kist formasyonu veya mevcut olan kist ve fibroadenomun boyutlarında artış görülmektedir (13) .

## HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNDE KULLANILAN SEKS STEROİDLERİ

### Östrojenler

Doğal olarak vücudumuzda bulunan ve sentezlenen 3 temel östrojen vardır. Estradiol, östron ve östriol. Bunların içinde östrojenik etkisi en fazla olan reproduktif dönemde temel östrojenik etkiden sorumlu östradioldür. 1930'lu yılların sonunda difeniletilen türevi maddelerin memelilerde güçlü östrojenik etkinlik gösterdikleri saptanmıştır. Takiben ilk sentetik östrojen olan dietilstilbesterol ilaç olarak tanıtılıp piyasaya sürülmüştür. Bugün farmakolojik ilerlemeye paralel olarak piyasada pek çok östrojen türevi bulunmaktadır. Bu durum HTR amaçlı kullanılan östrojenler için de geçerlidir. Jinekologlar farklı preparatların biokimyasal etkilerini, plazmada sağladıkları östrojen seviyelerini ve maliyet / performans oranlarını değerlendirerek hastalara farklı tedavi seçenekleri sunmaktadır. Bu değişik yaklaşım biçimlerinin ışığında östrojenlerin fizyolojisini ve menopoza tedavisi sırasında kullanılan preparatların farmakolojik özelliklerini incelemeye çalışacağız.

### Fizyoloji

Östrojen sentezi temel bileşik olarak kolesterolden başlayan, sırasıyla progesteron, 17-OH-progesteron, androstenedion ve testosteron sentez basamaklarını izleyerek östradiol ve östronun oluşumuna dek süren bir süreçtir. Gerçekte tüm steroidlerin sentezi birbirine sıkı sıkıya bağlı bir kimyasal reaksiyon zinciridir. Overler tarafından salgılanan iki temel östrojen vardır : östradiol ( E2 ) ve östron ( E1 ). Bu bileşikler 18 karbonlu bir iskelete sahiptir ve diğer steroid hormonlardan farklı olarak A halkaları aromatik ( 3 doymamış bağlı ) bir halkadır. Östradiol ve östron karaciğerde 17-  $\beta$ -OH-dehidrogenaz enziminin etkisi altında interkonversiyonel bir reaksiyonla birbirine dönüşebilir. 17- $\beta$ -OH-dehidrogenaz enziminin etkisi önemlidir zira bu enzim ile hidrosillenen östrojenler ( 17- $\beta$ -östradiol ) en aktif olan östrojenlerdir. Östrodiol ve östronun karaciğer ve diğer bazı organlarda yıkımları sırasında ortaya çıkan en önemli metabolitleri östrioldür. Bu dönüşüm ise 16- $\beta$ -OH-hidroksiesteron üzerinden olur. Hem östrodiolün, hem östronun östriole dönüşümleri bu iki steroidin östrojenik aktivitesini oldukça azaltır. Östriolün önemli özelliği parsiyel agonistik etki göstermesidir. Östriol güçlü bir östrojen olan östradiol ile vagina ve serviks dışındaki hedef organlarda reseptörler

için yarışarak östradiolün etkisini belli oranda azaltır. Vagina ve serviksde ise östradiolün etkisini engelleyemez (85,86) .

Östrojenler dolaşımında serbest şekilde ve proteinlere bağlanmış durumda bulunurlar. Dolaşımdaki östrojenlerin % 3'ü serbestken, % 37'si albümine, % 60'ı Seks Hormon Bağlayan Globüline (SHBG) bağlıdır. Östradiolün dolaşımdaki yarı ömrü 90 dakikadır. Östrojenler bir seri hidroksilasyonun ardından karacigerde sülfürikasit ve glukuronik asitle konjüge edilir. Metabolitlerin büyük çoğunluğu safra ile atılırken bir kısmı enterohepatik dolaşıma girer. Östrojenlerin az bir bölümü idrar ile atılır. İdrarla atılan östriol / östradiol + östron oranı aşağı yukarı eşittir.

### **“Östrojen Preparatlarının” Klasik Sınıflaması, Yapıları ve Hormon Replasman Tedavisi Sırasında Kullanılan Östrojenler**

Östrojenler pek çok biçimde sınıflanabilir. Bu değişik sınıflamalara rağmen önemli olan dolaşıma katıldıktan sonra hedef organı etkileyen metabolittir. Bu ise kimyasal yapısına ve hastaya veriliş yoluna bağlıdır. Östrojenler “Doğal ve Sentetik “ ya da “Oral ve Parenteral “ olarak sınıflanabilirler.

### **Hormon Replasman Tedavi Sırasında Kullanılan Östrojenlerin Kullanım Yollarına Göre Sınıflanması**

I. Oral Östrojenler

II. Nazal sprey preparatlar

III. Parenteral Östrojenler

1. Transdermal Terapötik Sistem (TTS)
2. Perkutanöz Kullanılan Jeller
3. Vaginal ve intrauterin Kullanılan Preparatlar
  - a. Vaginal Kremler
  - b. Vajinal Tabletler
  - c. Vaginal Halkalar
4. İmplantlar

#### **I.Oral Östrojenler :**

Oral yoldan alınan östrojenler barsak mukozasından emilimi takiben östron ve östradiol glukuronide ayrışarak portal dolaşıma girer ve karaciğere ulaşarak burada metabolize olur. Dolayısıyla oral yoldan östrojen alındığında karaciğerdeki östrojen seviyesi fizyolojik düzeyin çok üzerindedir. Bu duruma “ İlk Geçiş Etkisi “

adı verilir. Oysa reproduktif dönemde overler ve yağ dokusu tarafından sentezlenen östrojenler karaciğere uğramadan önce dolaşıma katılarak öncelikle hedef hücre ve spesifik reseptörler üzerinde etkili olurlar. Temelde oral östrojen tedavisi sırasında kullanılan dozlar sistemik olarak reproduktif dönemdeki erken foliküler dönem ile aynı plazma östrojen seviyelerini sağlasa bile barsak ve karaciğerdeki metabolik etki nedeniyle dolaşımdaki östron seviyesi reproduktif dönemdeki ve parenteral östrojen tedavisi sırasında sağlanan plazma seviyelerinin çok üzerine çıkar. Bugün yapılan spekülasyon oral tedavi sırasında yükselen östron seviyeleri ve meme kanseri arasında bir ilişki olup olmadığı üzerinedir (87) .

Oral östrojen tedavisi sırasında karaciğerde yüksek seviyelere ulaşan ve metabolize olan östrojenlerin mikrozomal düzeyde intrasellüler etkileri sebebiyle bazı proteinlerin sentezinde artış görülür. Protein bağlayan globulinler, pıhtılaşma faktörleri (özellikle faktör VII ), renin substrat seviyesi, trigliserit düzeyi artar (88). İlk geçiş etkisi ile ortaya çıkan bu olumsuzluk yanında, östrojenlerin karaciğerde yüksek yoğunluğa ulaşmalarının özellikle lipit metabolizması üzerine faydalı etkileri olur (89,90) .

Yapılan pek çok çalışmada koroner kalp hastalığı üzerine HDL kolesterolün metabolik döngüsü lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz adlı iki lipolitik enzim tarafından gerçekleştirilir. Lipoprotein lipaz HDL3 fraksiyonunun HDL2 fraksiyonuna transformasyonundan sorumludur. HDL2 periferde kolesterolü alarak karaciğere taşır ve burada hepatik lipaz tarafından yıkılarak tekrar HDL3' e çevrilir. İşte replasman tedavisi sayesinde verilen östrojen ile karaciğerde hepatik lipaz aktivitesi azalır. Böylece plazmada HDL2 fraksiyonu artar. Esasen HDL2 'nin kardioprotektif etkisi bu fraksiyonun artışından çok kolesterolün transportundaki yön değişikliği nedeniyle ortaya çıkan kolesterol klirensindeki azalmaya bağlıdır (91). Tüm oral östrojenler karaciğerde yüksek konsantrasyona ulaştıkları için kısacası, " İlk Geçiş Etkisi " sebebiyle kolesterol metabolizması üzerine yukarıda sayılan etkilere sahipken, parenteral yoldan kullanılan östrojenler böyle bir etkiye maruz kalmadıkları ve karaciğere direk olarak uğramadıkları için lipoprotein metabolizması üzerine daha az etkili olurlar (92) .

**A. Konjuge Östrojen :** Gebe kısrağın idrarından ekstraksiyon ile elde edilir. Suda kısmen çözünen 10'a yakın konjüгат içerir. İçinde % 50-65 oranında östron sülfat, % 20-35 sodyum ekilin, % 10-15 dehidroekilin sülfat, daha az oranda

östradiol sülfat ve diğer bileşenler bulunur. Oral alındıktan 4 saat sonra plazma seviyesi pik yapar, yarılanma ömrü ise 12 saattir. Replasman amaçlı oral 0.625 mg / gün dozunda kullanılır (93) .

**B. Östradiol :** Östradiol oral alındıktan sonra barsak ve karaciğerde 17- $\beta$ -OH-dehidrogenaz etkisi ile östron ve östron sülfata yıkılır. Yarı ömrü ortalama 90 dakikadır. Oral alınımı sonrası uzun süre etkisini devam ettirmesi için esterleri veya kristalize hali kullanılır. Oral kullanımda östradiolün 1-3 mikron boyutundaki kristalize hali uzun ve yeterli plazma seviyesi sağlar. Ancak portal sisteme giren mikronize östradiol hızla östrona ve özellikle östron-3-glukronide konjuge olur. Östrojenin bu şekilde inaktive edilmesi bazı ilaçların inaktivasyonunda yavaşlamaya sebep olabilir. Bunun en önemli örneği epilepsi tedavisinde kullanılan fenitoindir (94) .

**C. Östron ve östriol :** Östron kimyasal olarak östradiolden 17. karbonda bir ketonun bulunması ile ayrılır. Bu yapısı sebebiyle etkisi östradiole oranla daha düşüktür. Bugün HRT amaçlı kullanılan bazı preparatlardan östron sülfat şeklinde bulunmaktadır. Zira östron sülfat zaten konjüge östrojenin bileşenlerinden biridir ve konjüge östrojen HRT amaçlı çok sık kullanılan bir preparattır. Östriolün ise biyolojik aktivitesi oldukça kötüdür . HRT amaçlı kesinlikle kullanılmaz. Burada belirtilmesi gereken; östriolün özellikle osteoporozu önleme amaçlı hiçbir etkisinin bulunmamasıdır (95) .

**D. Östradiol Esterleri :** Oral kullanılan östradiol esteri östradiol valerat'tır. Oral yoldan HRT amaçlı tedavi dozu 2 mg / gün'dür. Alındıktan 12 saat sonra vücutta 60 pg / ml östradiole ve 300 pg / ml östrona metabolize olur (92) .

**E. Etil Östradiol:** Oral kullanılan östrojenler içinde en güçlü olanıdır. Etil kökü sayesinde etil östradiol 17- $\beta$ -OH-dehidrogenaz enziminin barsak ve karaciğerdeki metabolik etkilerinden korunur. Metabolize olduktan sonra büyük kısmı sülfat formunda dolaşımda bulunur. Enterohepatik dolaşıma katılarak karaciğerde mikrozomlar seviyesinde hepatositlere etki eder böylece özellikle pıhtılaşma faktörleri ve lipitler üzerinde etkili olur. Oral alındıktan sonra plazma seviyesi konstitüsyonel ve farklı pek çok faktöre bağlı olarak son derece

değişkendir. Bu özellikleri sebebiyle replasman tedavisi amaçlı nadiren tercih edilir. Günümüzde gestajenlerle beraber HRT amaçlı kombine preparatlar içinde bulunmaktadır (96).

## II. Parenteral Östrojenler

Parenteral yoldan kullanılan östrojenlerin ortak özellikleri dolaşıma katıldıklarında karaciğerin birincil metabolik etkilerinden korunmuş olmalarıdır. Dolayısıyla bağlayıcı globülinler ve lipoproteinler üzerine etkileri oral yoldan kullanılan östrojenlerle kıyaslandığında çok daha azdır.

### A. Transdermal Terapötik Sistem ( TTS ) :

Günümüzde östradiolün replasman tedavisinde parenteral yoldan en sık kullanılan şekli transdermal terapötik sistemlerdir (TTS). Transdermal kullanım sayesinde östradiol direk dolaşıma katılarak, karaciğerin primer metabolik etkisinden korunmuş olur. Böylece pıhtılaşma faktörlerini ve renin substratlarını arttırmaz (97) . Temel olarak bu sistem ; Deriye uygulanan ve 17-β-östradiolün alkoldeki solüsyonunu içeren bir rezervuar sistemidir. Bu rezervuar sistemi 4 ana bölümden oluşur.

1. En üstte buharlaşmayı engelleyen kısım
2. Östradiolün alkoldeki erimiş solüsyonunu içeren bölüm
3. Östradiolün hergün belli bir oranda salgılanmasını sağlayan bölüm
4. Deriye yapışmayı sağlayan kısım

Değişik miktarda östradiol salgılayan bu pakeler salgıladıkları östradiol miktarına göre farklı büyüklükte dirler. Her bir rezervuar sisteminin içerdiği östradiol ortalama 4 gün içinde biter. Transdermal östrojenler sayesinde plazmadaki östron / östradiol oranı aşağı yukarı eşittir. 50 mcg / gün salgılayan pakeler ile plazma östron seviyeleri 40-45 mcg / gün arasında değişirken, plazma östradiol seviyeleri 35-50 pg / ml seviyelerindedir. Yine bu rezervuar sistemi sayesinde çok daha stabil serum östrojen seviyeleri elde edilir (94,98) .

Yapılan pek çok çalışmada transdermal sistemin HDL seviyelerini yükselttiği ve LDL seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Yine de bu etki oral östrojenlerle sağlanan etkinin altındadır. Transdermal sistem ile HDL % 10-29 oranında artarken LDL % 10-20 oranında düşer. Bu değişiklikler ortalama 3 ile 6 aylık kullanım sonrası ortaya çıkmaktadır (99). Yine transdermal sistemlerin önemli bir

etkisi oral östrojen tedavisinin tersine, trigliserit seviyelerini düşürmeleridir. Temelde oral östrojenler progesteronlar ile kombine edildiğinde siklusun progesteronla beraber olan bölümünde trigliserit seviyesini düşürmektedirler. Ancak transdermal sistem ile verilen östrojenlerin bu özelliği göstermeleri için progesteronla kombine edilmelerine gerek yoktur. Diğer taraftan Sourn ve ark.ları östrojenin direkt damar cidarına olan etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları ve doppler analizini kullandıkları çalışmalarda postmenapozal dönemde transdermal yolla verilen östrojenlerin internal karotis ve uterin arterde pulsatilite indeksini düşürdüğünü göstermişlerdir. Bununla beraber transdermal östrojenlerin 200 mcg / gün gibi büyük oranlarda verilmedikçe pıhtılaşma faktörlerini ve renin substratlarını arttırmaması özellikle tromboz riski olan ve hipertansif olgularda tercih edilme gerekliliğini göstermektedir. TTS 50 ile açlık kan şekerinin düştüğü, karaciğerde insülin metabolizmasının, klirensinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (100).

Transdermal östrojenler 50 mcg / gün verildiklerinde osteoporozu engelleme açısından 0,625 mg / gün olarak verilen konjüğe östrojene eşdeğer etki göstermektedirler. Sonuç olarak transdermal terapötik sistem, yüksek trigliserid seviyesi ve tromboz riski olanlarda, hipertansif hastalarda öncelikle seçilmesi gereken östrojen kullanım seçeneğidir (101) .

## **B. Perkutanöz Kullanılan Jeller :**

5 gr jelin içinde ortalama olarak 3 mg östradiol bulunan ve geniş bir vücut bölgesine uygulandığında 2-3 dakika içinde kuruyup emilen bu verilme şeklinde östradiol, rezervuar görevini üstlenen derinin içinde birikir. Serum östradiol seviyeleri 3 mg uygulandığında 70-110 mcg / gün arasında değişir. Ancak önemli nokta emilimin, dolayısıyla serum östrojen seviyelerinin jelin sürüldüğü bölgeye bağlı olmasıdır (102) .

Derin uygulanan 3 mg östradiol jel ile FSH seviyeleri düşer ama protein bağlayan globulin seviyeleri etkilenmez. Yine yapılan çalışmalar perkutanöz jel ile LDL ve serum trigliserit seviyelerinin düştüğünü göstermiştir. Riis ve arkadaşları 1987 yılında yayınladıkları 2 yıl süren prospektif çalışmada 3 mg / gün uygulanan perkutanöz jel ile postmenopozal dönemde kemik kaybının engellendiğini göstermişlerdir (103) .



Perkütanöz uygulanan östradiol içeren jeller tüm abdomene uygulanabilirler ve fizyolojik östron, östradiol seviyeleri sağlarlar. Ancak transdermal pakelere oranla çok daha fazla allerjik reaksiyona sebep olurlar. Diğer taraftan deri içinde homojen olarak dağılmazlar ve sürüldükleri bölgedeki derinin özelliklerine göre değişken plazma seviyelerine sebep olabilirler.

### **C. Vaginal ve İntrauterin Kullanılan Preparatlar :**

**1.Vaginal Kremler :** Vaginal kremlerin konjüge östrojen, 17- $\beta$ -östradiol, östriol, estropipate ( piperazin östron sülfat ) içeren tipleri bulunmaktadır. Vaginal kremlerin sistemik absorpsiyonu tamamiyle hazırlanan preparata bağlıdır. Şayet östrojen NaCl içindeki süspansiyon ile hazırlanırsa emilimi çok hızlı olmakta ama serum seviyeleri hızla düşmektedir. Preparat pomat şeklinde hazırlanırsa uzun süre etkin kalmaktadır. Kullanılan östrojen tipi emilimi etkilemektedir (104) .

Konjüge östrojen vaginal uygulandığında FSH ve LH seviyelerini belli oranlarda düşürür. Ancak tıpkı oral uygulandığı zamanki gibi karaciğer üzerine etkileri vardır. Vaginal krem şeklinde uygulanan östradiolün aksine karaciğer kortikotropin bağlayan globülin dışındaki diğer bağlayıcı proteinleri ve en önemlisi renin substratlarını artırır.

Yine kullanılan vaginal kremlerin osteoporozu önleyici bir etkisi gösterilememiştir. Ancak vaginal sitoloji üzerine kremler çok etkilidir. 0.3 mg / gün konjüge östrojen verildiğinde 4 hafta kullanım sonrası yapılan sitolojik incelemede menopoza öncesine ait sitolojik bulgular elde edilir. Bu nedenle atrofik vajinitis ve buna bağlı dispareni, gibi semptomların tedavisinde son derece etkilidirler.

Vaginal kremler hormon replasman tedavisinin uygulanma nedenlerinin temelini oluşturan aterosklerotik kalp hastalığı ve osteoporoz tedavisinde veya önlenmesinde etkin değildirler.

**2. Vajinal Tabletler :** 6 mm çapındaki bu tabletler 25 mcg östradiol içerirler. Vajinal atrofisinin tedavisinde oldukça etkilidirler.

**3. Vajinal Halkalar :** Vajinal halkalar önceleri kontrasepsiyon amacıyla kullanılmış olsalar da bugün klinik olarak hormon replasman tedavisinde kullanılmalarını amaçlayan çalışmalar vardır. Vajinal halkalar inert bir polimere yerleştirilmiş saf 17- $\beta$ -östradiol kristallerinden oluşur. Ortalama 55 mm çapındadırlar, vagina duvarlarının basıncı ile yerlerinde dururlarken egzersiz ve günlük aktiviteden etkilenmezlerler. 100 mg lık halka 45-55 pg / ml serum östradiol

seviyesi sağlarken, 200 mg/lık halka 70-100 pg / ml lik östradiol seviyesi sağlarlar. Tek bir halka ile ortalama 3 ay boyunca bu serum seviyeleri sabit bir biçimde devam ettirilirken fizyolojik bir östron / östradiol oranı sağlanır.

Günümüzde piyasada levonorgestrel ve östradiol içeren vaginal halkalar bulunmaktadır. Fletcher ve ark.'ı 1984 yılında yayınladıkları çalışmada östrojen + progesteron içeren kombine vaginal halkaların LDL ve VLDL seviyelerini düşürdüğünü göstermişlerdir. Farish ve ark.'ı ise yaptıkları çalışma ile vaginal halkaların kemik metabolizması üzerine olumlu etkileri olduğunu ileri sürmüşlerdir (105,106) .

**4.İmplantlar:** Östradiol içeren implantlar 5 dakika süren küçük bir cerrahi işlemle abdomende veya kalçada ciltaltına yerleştirilirler. Standart implantlar piyasada 25,50,100 mg lık şekilde bulunmaktadır. İmplantlar diğer tüm östrojen verilme şekillerine göre en fazla serum östrojen seviyesi sağlarlar. Bu nedenle fizyolojik serum östron / östradiol oranı sağlarlar (107,108) .

Barlow ve arkadaşları 50 mg östradiol içeren implantlarla yaptıkları tedavide altı aylık ilk periyotta 109 pg / ml lik plazma seviyesi sağlarken 36. ayın sonunda plazma östradiol seviyesinin 181 pg / ml'ye çıktığını göstermişlerdir. HRT ile amaçlanan reproduktif dönemde overlerden salgılanan östrojen seviyelerini olabildiğince taklit etmek olduğu için en iyi 25 ve 50 mg lık implantlar ile bu durum sağlanabilmektedir (109,110) .

İmplantlar diğer tüm östrojen preparatlarına göre FSH seviyelerini çok daha etkin biçimde düşürmektedir. Serum hormon bağlayan globulin seviyeleri ise değişmemektedir. Yapılan çalışmalar implantlar ile HDL seviyelerinin arttığını, LDL ve total kolesterol seviyelerinin ise düştüğünü göstermiştir. Yine de yapılan çalışmalar genellikle 3 aylık dönemleri kapsamakta ve daha uzun dönemlere yayılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı durum implantların karbonhidrat ve insülin metabolizması üzerine olan etkileri için geçelidir. İmplantların kemik dansitesini 6 aylık kullanım sonrası arttırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir.(110)

Östradiol içeren implantlar endometrial hiperplazi ve kanser riski taşımaktadır. Bu risk oluşturdukları yüksek serum östradiol seviyeleri nedeniyle belki de diğer östrojen seviyelerine göre çok daha fazladır (101). İmplantlar sürekli oral ilaç alımını engelledikleri, lipoproteinler üzerine olumlu etkileri olduğu, kemik yoğunluğunu korudukları için önerilen etkin preparatlardır.

## **Progesteronlar**

### **Progesteron Sentezi ve Fizyolojisi**

İlk olarak 1930 yıllarında hayvanların korpus luteumundan hazırlanan ekstrenin içinde bulunan ve deney hayvanlarının endometriumunda korpus luteuma benzer etki yapan etken maddeler için progesteron tanımı kullanılmıştır. Bugün progestinler veya progestagenler, progesteron benzeri etki yapan ilaçlar için kullanılan genel bir isimdir. Vücudumuzdaki esas progestagen progesterondur. Progesteron, sentezi kolesterolden başlayan, pregnandan türeyen ve 19 karbonu olan 4 pregnandion iskeleti içeren bir steroiddir. Doğal kortikosteroidler gibi toplam karbon sayısı 21'dir. Sentez edilen progesteronun bir kısmı salgılanırken geri kalan kısmı hücrelerde östrojene, testosteron ya da kortikosteroidlere dönüştürülebilir. Dolayısıyla progesteron bu sayılan tüm steroidlerin prekürsörüdür. Progesteron kadında esas olarak overlerden salgılanır. Bu sekresyon menstürel siklusun luteal fazında en fazladır ve günde 24 mg'a kadar yükselir. Yine bu dönemde plazma konsantrasyonu 1.13 mcg / dl civarındadır. Siklusun folliküle fazında ise progesteron salgısı 1.5 g / gün kadardır ve plazma seviyesi ancak 0.01 mcg/dl 'dir (111). Progesteron overlerde korpus luteumun teka interna hücrelerinden salgılanırken, plazmada % 50 albümine, % 40 transkortine bağlı bulunur. Progesteronun sadece % 1-2'si serbest haldedir. Plazmadaki yarılanma ömrü 5 dakika olan progesteron karaciğerde hızla metabolize olur. Başlıca metaboliti 5- $\beta$ -pregnandioldür. Pregnandiölün % 25-30'u idrar ile atılırken geri kalan kısmı yine karaciğerde glukuronik asitle konjüğe edilir (112) .

1940'lı yıllarda ilk sentetik progesteronlar elde edilmiş ve rutin kullanıma girmeye başlamıştır. İlk olarak 17-etinil testosteronun ( ethisterone ) progestagenik aktivitesi olduğu gösterilmiş, ardından Ehrenstein, 19-norprogesteronun gestagenik aktivitesi olduğunu savunmuştur. Bu bilgilerin ışığında çalışmacılar 19-norsteroidlerin androjenik, progestagenik, östrojenik, antiinflamatuvar aktivitelerini araştırmışlar, böylece norethindrone, yani potent sentetik gestagenler elde edilmiştir. 1957 yılında ise yine bu iki sentetik progesteron, Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA ( Food and Drug Administration ) onayı almış ve menstürel siklus bozukluklarında, kontrasepsiyon amaçlı tıbbi kullanıma girmişlerdir (113,114) .

## Hormon Replasman Tedavisinde Progesteronlar

HRT postmenopozal dönemdeki östrojen eksikliğinin yol açtığı uzun ve kısa dönemdeki semptomları ve sistemik etkileri gidermektedir. Bugün postmenopozal kadında uygulanan HRT rejimleri sırasında gestagen kullanımının temel ve son derece önemli sebebi ; östrojenin yol açtığı endometrial hiperplazi ve daha önemlisi endometrial kanser riskini ortadan kaldırmaktır. Sadece östrojen kullanımında endometrial kanser riskinin 5 ile 10 kat arasında arttığı gösterilmiştir(115). HRT sırasında östrojenle beraber gestagen verilmesi sadece endometrial kanser riskini azaltmamakta, aynı zamanda bu riski tedavi görmeyen kadınlarda görülen oranların da altına indirmektedir. 1987 yılında yapılan bir çalışmada sadece östrojen kullanan kadınlarda endometrium kanser riski 390.6 / 100.000 olarak bildirilmişken bu oran tedavi görmeyen kadınlarda 245.5 / 100.000, östrojen + progesteron kullanan kadınlarda 245.5 / 100.000 olmuştur (116) .

Whitehead ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada 2 yıl boyunca östrojenle beraber değişik progesteron rejimlerinin endometrium üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sadece östrojen kullanan grupta endometrial hiperplazi oranı % 18 ile 32 arasında değişirken, bu hiperplazilerin histolojisinin yarısından fazlasının atipik glandüler hiperplazi olduğu görülmüştür. Östrojenle beraber 7 gün progesteron kullanıldığında hiperplazi görülme oranı % 3-4'e düşmüş, 10 günlük kullanımda % 2'ye, 12 günlük progesteron uygulamasında ise hiperplazi oranı ihmal edilebilir seviyede saptanmıştır (117) .

Lane ve arkadaşları 1983 ve1986 yıllarında yaptıkları çalışmalarda HRT sırasında kullanılan gestagen türevlerinin endometrium üzerindeki koruyucu etkinliklerini sağladıkları dozları araştırmışlardır (118) .

Bu çalışmaların önemli iki sonucu vardır:

1. 19-nortestosteron türevleri çok düşük dozlarda bile endometrium üzerinde koruyucu etkinlik göstermektedir. Bu durum belli dozlarda lipit ve karbonhidrat metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olan 19-nortestosteron türevlerinin kullanımı açısından önemlidir.
2. İkinci önemli sonuç ise progesteron ve türevlerinin plazma seviyelerindeki kişiden kişiye değişen özelliklere bağlı dalgalanmaların saptanmasıdır. Bu durum tüm gestagenler için geçerlidir.

HRT sırasında sık kullanılan bir gestagen olan MPA'nın dozları oldukça tartışılmıştır. Kanada'da yapılan prospektif bir çalışmada MPA 5 mg / gün ve 11

gün boyunca verildiğinde hastalarda % 4.4 oranında endometrial hiperplazi saptanmıştır.

Progesteron ve sentetik türevlerinin plazma lipitleri, özellikle plazma lipitleri ve lipoprotein konsantrasyonları üzerine olan olumsuz etkileri hep tartışılmıştır. Özellikle ilk üretilen 19-norprogesteron türevlerinin LDL seviyelerini yükseltmeleri, dolayısıyla östrojenlerin kardiovasküler sistem üzerine olan koruyucu etkilerini negatif olarak etkileme potansiyelleri söz konusudur. Bu nedenle hep savunulan : “ Histerektomi olmuş bir hastada, HRT kullanımı sırasında, gestagenlerin tedavi rejimine eklenmelerinin geçerli bir endikasyonu yoktur “ görüşüdür. Yine de pek çok araştırmacı gestagenlerin lipit metabolizması üzerine olan etkilerini kombine HRT sırasında araştırmışlardır. Periyodik HRT sırasında 10 gün boyunca östrojenle beraber verilen 5 mg MPA, 1 mg Northisteron asetat, 75 mcg Levonorgestrel veya Desogestrelin LDL seviyesini düşürdüğünü, HDL seviyesinde siklik, farklı ve minimum değişiklikler yarattığı gösterilmiştir. Bugün temel olarak üzerinde durulan tek başına LDL veya total kolesterol seviyesinde olan düşüşler değil, LDL / HDL oranındaki farklılaşmalardır. 3 ayrı çalışmada HDL / LDL ve total kolesterol / LDL seviyelerinde kombine, siklik veya sürekli HRT sırasında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır (119,120) .

Ancak bazı araştırmacılar özellikle yeni jenerasyon gestagenlerin kombine tedavi sırasında lipit metabolizmasını olumlu etkileyeceğini savunmaktadır. Bir çalışmada desogestrel ile 9 aylık siklik kombine tedavi sonrası HDL oranında % 30'luk bir artış sağlanmıştır. Bu artış aynı çalışmada MPA ile % 20 seviyesinde kalmıştır. Gestagenlerin HRT sırasında kullanımları temel olarak östrojene bağlı oluşan endometrial hiperplaziyi engelleme amaçlı olduğu için histerektomi olmuş bir kadında HRT sırasında gestagen kullanımının yeri olmadığı kanısı hakimdir (121) .

### **Progestagenlerin Sınıflaması ve HRT'de Kullanılan Gestagenler**

Progestagenler doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Oral yoldan aktif gestagenler ise kendi içlerinde 3 ana grup altında incelenirler :

1. Norsteroidler :
  - a. Estran'lar
  - b. Gonan'lar
2. Pregnanlar
3. Norpregnanlar

Doğal progesteron oral yoldan etkisizdir. Bu nedenle mikronize şekli veya bir izomerinin dihidro şekli olan didrogesteron kullanılmaktadır.HRT amaçlı kullanıldığında 10 mg / gün 12 gün boyunca östrojen ile kombine biçimde verilmelidir. Burch ve ark.'ı çift kör randomize prospektif 371 olguyu kapsayan bir çalışmada siklik HRT sırasında optimal didrogesteron dozunu ve kullanım biçimini araştırmışlar ve 14 gün boyunca, 10 mg / gün olarak bildirmişlerdir.

Norsteroid grubunu oluşturan estran ve gonanlar kolesterolün kimyasal yapısında bulunan A ve B halkalarını içermezler. Bu nedenle 19-nortestosteron veya 19-norprogesterinler olarak adlandırılırlar. Estranlar 17. karbona bir etinil grubunun eklenmesi ile elde edilir. Aralarındaki farklar ise halkaya asetat kökünün eklenmesi ile ortaya çıkar (115). Bu grup içinde norethisteron asetat özellikle östradiol ile kombine şekilde preparatlarda bulunmaktadır. Normetiltestosteron türevlerinin güçlü antiöstrojenik ve kısmen androjenik etkileri vardır (122). Bu özelliklerine bağlı olarak östrojenlerin özellikle lipoproteinler ve lipitler üzerine olan etkilerini tersine çevirirler. Bu durum molekülün androjenik aktivitesi ile orantılıdır. Belli dozlarda HDL2 kolesterol fraksiyonunun oranını düşürürken VLDL oranını artırır. Aynı zamanda norsteroid grubu gestagenler karbonhidrat toleransını azaltarak hiperinsülinemiye sebep olurlar (123,124) . Yine yüksek dozlarda tromboembolik etkileri olduğu savunulmaktadır. Ancak bu konuda yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bugün savunulan görüş, estran grubu gestagenlerinin 0.7-1 mg arasındaki dozlarda endometriumu korurken lipit metabolizmasını bozmadığı yönündedir. Estran grubu gestagenlerden olan norethinodrelin endometrium üzerine bazı östrojenik etkileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmacılar buna sentetik üretim işlemi sırasında oluşan mestranolün sebep olduğunu iddia ederken, bazı araştırmacılar ise tüm estran grubu gestagenlerin östrojen reseptörlerine belli oranda bağlandıklarını savunmakta, bu nedenle estranların östrojenik aktivite gösterdiklerini iddia etmektedirler (125) .

Gonanlar 18. karbondaki bulunan bir metil grubu ile estranlardan ayrılırlar. Norgestrel ve bunun L- izomeri olan levonorgestrel içerirler. Ancak gonanların metilasyon sonucu elde edilmeleri progestagenik aktivitelerini artırırken buna paralel olarak androjenik aktiviteleri de artırmıştır. 1970 ve 1980'li yıllarda 19-nortestosteron grubu gestagenlerin androjenik aktivitelerini azaltmak için pekçok çalışma yapılmış, bunun sonucunda desogestrel ve gestoden gibi yeni jenerasyon progestagenler elde edilmiştir (126) .

Pregnan grubu gestagenler 17-OH-progesteron türevleridir. Pregnan grubu sentetik progesteronlar, gestagenler içinde kontrasepsiyon dışı amaçla, özellikle hormon replasman tedavisi ve kanser tedavisi için kullanılan ajanlardır. 17-OH-grubunun asetilasyonunun keşfi ile pregnan grubu gestagenler elde edilmiş, böylece 17-hidroksiprogesteron oral yoldan kullanılabilir hale gelmiştir. İçlerinde HRT amaçlı en sık kullanılan preparat MPA dır. Plazma yarılanma ömrü 5-10 saat arasında değişen MPA, HRT amaçlı 10 mg / gün verilmektedir. Siproteron asetat yine pregnan grubu bir gestagendir. Gerçekte siproteron asetat hedef organlarda testosteron reseptörlerini kompetitif biçimde bloke eden antiandrojenik bir ilaçtır (85) .

Her gestagenin seks hormon bağlayan globüline (SHBG) karşı afinitesi farklıdır. Dolayısıyla SHBG seviyelerini değişik biçimde etkileyebilirler (135). Gestagenlerin SHBG olan farklı etkileri sebebiyle androjenik aktiviteleri de kimyasal yapıları dışında bir nedenle farklı olmaktadır. Gestagenlerin yarılanma ömürleri 10 saat ( MPA, desogestrel, norethindron ) ile 2 gün ( Levonorgestrel ) arasında değişmektedir. Ancak bu süre MPA 'ın intramüsküler formlarında 50 güne kadar uzamaktadır (122) .

Progesteron içeren T şeklindeki rahim içi araçlar günümüzde özellikle lokal, intrauterin yüksek oranda progesteron salgılamaları ile HRT sırasında gerekli olan oral gestagen alımına bir alternatif olarak sunulmaktadırlar. Diğer bir alternatif ise subdermal implantlardır. Özellikle progesteron içeren RIA'lar ile endometrial hiperplazinin engellendiğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır.

HRT sırasında histerektomi yapılmış kadınlar dışında östrojenle beraber özellikle endometrium kanserinin engellenmesi amacıyla progesteron verilmesi tartışılmamaktadır. Dolayısıyla progesteron, östrojenin yanında hormon replasman tedavisi sırasında ikincil ama önemli bir rol oynamaktadır. Unutulmaması gereken, progesteronları yan etkileri sebebiyle olası en düşük etkin dozda verme gerekliliğidir.

### **Tibolon**

Estran grubu gestagenlerin östrojenik etki göstermelerinden yola çıkarak yeni bir sentetik steroid sentezi gerçekleştirilerek HRT amaçlı kullanıma sürülmüştür. Bu yeni steroid " Tibolon " dur. 19-nortestosteron türevi olan tibolon norethinodrelden ek bir 7- alfa metil grubu ile ayrılırken norethisterondan 3. ve 5.

karbonlar arasında çift bağ olması ile ayrılırlar. Tibolon hem östrojenik hem de gestagenik etki gösterir. Postmenopozal dönemde gonadotropinleri baskımlarken, reproduktif dönemde kullanıldığında ovülasyonu inhibe eder (127) .

Tibolon sistemik dolaşıma katıldıktan sonra metabolitlerine ayrılmaktadır. Bu metabolitleri : 3-alfa-hidroksi, 3-beta-hidroksi ve 4 izomeridir. Ana bileşik ve metabolitleri hedef organ üzerinde zayıf östrojenik, zayıf gestagenik ve çok zayıf androjenik etki gösterir. Çalışmalar tibolonun östrojenik etkisinin etinil östradiolun 1 / 30'u kadar, progestajenik aktivitesinin ise norethindronun 1 / 8' kadar olduğunu göstermiştir. Oral verilim sonrası plazmada 1.5-4 saat sonra pik yaparken feçes ile atılır. Yarılanma ömrü 45 saat kadardır. Tibolon ve metabolitleri enterohepatik dolaşıma karışmaz (128) .

Klinik çalışmalar tibolonun vaginal distrofiye bağlı belirtilerle vazomotor semptomları giderdiğini göstermektedir. 2 yıl gibi kısa süreli çalışmalar endometriumun 2.5 mg / gün tibolon ile atrofiye olduğunu, tibolonun hiperplaziye sebep olmadığını savunmaktadır. Endometrium üzerine temel etki p-4 izomerine bağlıdır. Düzenli kullanıldığı zaman vaginal kanamaya sebep olmadığı ileri sürülmektedir (129) .

Tibolon ile HRT sırasında toplam kolesterol ve LDL seviyeleri düşmezken yine aynı dönemde HDL'nin düştüğü gösterilmiştir. Bu düşüşün temel olarak HDL3 fraksiyonuna bağlı olduğunu ifade eden araştırmacılar böylece HDL2 / HDL3 oranının arttığını ve kardiyoprotektif etkinin ortaya çıktığını savunmaktadırlar. Yine lipit metabolizmasında VLDL ve özellikle trigliserit seviyesinde düşme olduğu gösterilmiştir (130). Daha önce değindiğimiz gibi, trigliserit seviyesinin tekbaşına kardiyoprotektif etkinin saptanmasında bağımsız parametre olması sebebiyle tibolonun aterosklerozun gelişmesini engellediği iddia edilmektedir. Tibolon kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanını etkilememektedir. Yine yapılan çalışmalar da fibrin plaklarındaki fibrinolitik aktivitede artma olduğu görülmüştür. Dolayısıyla fibrinolitik aktiviteyi uyarmıştır. Kalpte ise doppler ile yapılan çalışmalarda ventrikül kontraktilesini, strok volümünde, kardiyak outputta ve ejeksiyon fraksiyonunda artış sağlayarak düzelttiği bildirilmiştir (131) .

Tibolon kullanımı sırasında en sık görülen yan etkiler : kilo artışı, vücutta şişkinlik, düzensiz vaginal kanama, gastrointestinal şikayetler ve başağrısıdır. Bu belirtiler genellikle ilaç kullanımının başlangıcında nadiren görülsede sonra ortadan kalkabilir.



### III-MATERYAL VE METOD

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menopoz polikliniğine Ocak 2000 ile Ocak 2001 tarihleri arasında başvuran cerrahi veya doğal menopoza girmiş, çalışmaya kabul edilme kriterlerine uyan en az 6 aylık menopoz öyküsü ve başlangıç mamografileri olan 90 hasta çalışmaya alındı ve randomize olarak gruplara ayrıldı. Her bir kadının menopozda olduğu hem semptomlarla hemde serum FSH seviyelerinin belirlenmesiyle tesbit edildi.

Hastalar aşağıdaki kriterler ölçüsünde değerlendirildi,

Çalışmaya kabul edilme kriterleri :

- En az 6 ay öncesinden doğal veya cerrahi menopoza girmiş olmak
- Menopozu takiben ilk mamografinin çekilmiş olması
- Daha önce HRT almamış olmak
- En az 1 en fazla 7 doğum yapmış olmak
- Sistemik bir hastalığının bulunmaması
- HRT için mutlak veya kısmi kontrendike bir durumun olmaması
- En az 40 en fazla 65 yaşında olmak
- Meme kanseri öyküsü olmaması
- Laktasyon öyküsünün olması

Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri

- Prematür over yetmezliği
- Nulliparite, Grantmultiparite
- Genital malignensi nedeni ile operasyon öyküsü
- Diğer sistemlerle ilgili malignensi öyküsünün olması
- Alkol, aşırı kafein ve sigara tüketimi
- Glukokortikoid kullanımı
- Kronik böbrek hastalığı
- Akut veya kronik karaciğer hastalığı

Çalışmaya kabul edilme ve edilmeme kriterleri açısından değerlendirilen hastalardan çalışmaya kabul edilenler almış oldukları ilaca göre randomize olarak üç gruba ayrıldılar. Tüm hastaların anamnez ve fizik muayenelerini takiben, meme muayeneleri boy ve kilo ölçümleri, pelvik muayeneleri yapıldı.

90 hastanın 46 tanesi cerrahi 44 tanesi fizyolojik menopozda idi. Tüm hastaların, kliniğimizin menopoz hastası takip protokolü uyarınca ; HTR tedavisi öncesi ve sonrası kontrol mamografileri çekildi, PAP smearleri alındı. Meme muayeneleri yapıldı. Hastalara öykülerinde ; mastalji olup olmadığı, varsa lokalizasyonu, şiddeti ( hafif, orta ve şiddetli ), HRT ile ilişkisi, ailede meme hastalığı öyküsü, meme hastalığından operasyon öyküsü, premenstural sendrom ( PMS ) varlığı, laktasyon öyküsü, menstürel öykü sorgulandı. Kontrolde sorgulama tekrarlandı. Bütün mamografiler yüksek rezolüsyonlu film malzemeleri kullanılarak bilateral kraniokaudal ve mediolateral oblik pozisyonda ve de gerektiğinde lateral pozisyonda çekildi. Kist formasyonu mevcudiyetinde meme ultrasonografisi eklendi. Başlangıç ve kontrol mamografileri göz önüne alınarak dansitede bir artışın olup olmadığı, bunun fokal multifokal yada diffüz olup olmadığı konularında inceleme yapıldı. Total kolesterol, LDL, HDL, Lipo a, Apo A1, Apo B1, Trigliserit değerleri ile birlikte PRL, FSH, TSH ve E2 düzeylerine bakıldı. Bu serum değerleri 6 aylık HRT sonrası tekrar ölçüldü.

Mamografi, biyokimyasal ve nefelometrik ölçümler için kullanılan metod, kit, cihaz ve referans değerleri aşağıda belirtilmiştir.

Mamografi : Metod : Sağ-sol kraniokaudal ve oblik  
Cihaz : Sonographe 600 T  
Model : Senix H.F

Kolesterol : Metod : Enzimatik kalorimetrik Trinder  
Kit : Olympus

Cihaz : Olympus AU 600

Referans Değerleri : 150-220 mg/dl

Lipo a : Metod : Enzimatik kalorimetrik Trinder  
Kit : Olympus

Cihaz : Behring Nephelometer 100 Analyzer

Referans Değerleri : 22.0-40.0 mg/dl

Apo B1 : Metod : Enzimatik kalorimetrik Trinderm  
Kit : Olympus  
Cihaz : Behring Nephelometer 100 Analyzer  
Referans Değerleri : 1.15-2.20 g/dl

Apo B1 : Metod : Enzimatik kalorimetrik Trinderm  
Kit : Olympus  
Cihaz : Behring Nephelometer 100 Analyzer  
Referans Değerleri : 0.60-1.50 g/dl

HDL-C: Metod : Mg++, dextran-sulfat presipitasyon  
Kit : Olympus  
Cihaz : Olympus AU 600  
Referans Değerleri : 0-60 mg/dl

LDL-C : Metod : Enzimatik kalorimetrik Trinderm  
Kit : Olympus  
Cihaz : Olympus AU 600  
Referans Değerleri : 40-160 U/L

Trigliserit : Metod : Gliserol fosfat oksidaz-Trinder  
Kit : Olympus  
Cihaz : Olympus AU 600  
Referans Değerleri : 35-160 mg/dl

FSH, TSH, E2, PRL : Metod : Chemiluminescence  
Kit : DPC  
Cihaz : DPC Immulite 2000

**1. grup için :** 3.9 mg Estradiol içeren transdermal preparat ( Climara ® 3.9 mg , Schering, İstanbul, Türkiye ) 1patch 1 hafta süreyle vücutta yapışık kalmak üzere 6 ay verildi.

**2. grup için:** 0.625 mg Estrojen / 2.5 mg medroksiprogesteron asetat ( Premelle ® tablet, Wyeth, İstanbul, Türkiye ) içeren tabletler 1x1 günlük 6 ay süreyle verildi.

**3. grup için :** 2.5 mg Tibolon ( Livial ® 2.5 mg, Organon, İstanbul, Türkiye ) içeren tabletler 1x1 günlük 6 ay süreyle verildi.

6 aylık tedavi süresini takiben kontrol mamografileri çekildi. Tedavinin başında çekilen mamografiler ile karşılaştırılması yapılarak HRT'ne bağlı meydana gelen değişiklikler araştırıldı. Meme hassasiyeti ve ağrıları sorgulanarak mastaljinin şiddeti hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı. HRT ile ilişkisi araştırıldı. HRT sonrası mastalji sıklığı ile bu hastalardaki mamografik değişiklikler arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. HRT takiben biyokimyasal ve hormonal değerler tekrar ölçüldü. Lipit profiline bakıldı. HRT sonrası meydana gelen mammografik değişiklikler aşağıdaki parametrelerle değerlendirildi.

- 1- Dansite değişiklikleri
  - a. Dansite değişikliği olmayan grup
  - b. Multifokal dansite artışı
  - c. Fokal dansite artışı
  - d. Diffüz dansite artışı
  - e. Yeni dansite oluşumu
  - f. Asimetrik dansite oluşumu
- 2- Lipomatö patern
- 3- Liposkleroze patern
- 4- Lipomatö ağırlıklı liposkleroze patern
- 5- Skleroze ağırlıklı liposkleroze patern
- 6- Lipomatö kist oluşumu
- 7- Vasküler kalsifikasyon oluşumu
- 8- Makrokalsifikasyon oluşumu
- 9- Yağ kisti oluşumu
- 10- Intramamarian lenf nodu oluşumu

Tüm demografik değerler, tedavi öncesi ve tedavi sonrası mamografi değişiklikleri ( bunlar ; dansite değişiklikleri, meme paterni, kist oluşumu, vasküler kalsifikasyonlar, makrokalsifikasyonlar, yağ kisti oluşumu ve intramamarian lenf nodu oluşumu ), mastalji şikayeti, serum lipo a, Apo A1, Apo B1, Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL, FSH, TSH, E2, PRL değerleri karşılıklı ve gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi. Bağımlı ve bağımsız örneklerde Ki - Kare testi ve iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı  $P > 0.05$  istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi.

## VI-BULGULAR

Çalışmaya kabul edilen toplam hasta sayısı 90 olup her grupta 30 kişi bulunmaktaydı. Grup I ( Estradiol 3.9 mg ) 30 ( % 33,3 ) , Grup II ( 0.625 mg estrojen + 2.5 mg medroksiprogesteron asetat ) 30 ( %33,3 ) , Grup III ( Tibolon 2.5 mg ) 30 ( %33,3 ) .

Bu hastaların 46 tanesi ( % 51.1 ) cerrahi menopoza , 44 tanesi ( % 48.8 ) fizyolojik menopoza girmişti. Hastaların yaşları Grup I de 40-60 , Grup II de 41-63 , Grup III de 42-62 , arasında değişmekteydi. Ortalama yaş ; Grup I de  $48.4 \pm 4.6$  , Grup II de  $49.3 \pm 5.0$  , Grup III de  $52.2 \pm 5.4$  , Gravida ; Grup I de  $4.7 \pm 1.5$  , Grup II de  $4.3 \pm 1.5$  , Grup III de  $4.8 \pm 1.9$  , Parite ; Grup I de  $3.7 \pm 1.4$  , Grup II de  $3.5 \pm 1.5$  , Grup III de  $3.6 \pm 1.9$  , Ortalama menopoz süresi ; Grup I de  $2.8 \pm 0.4$  , Grup II de  $2.0 \pm 0.2$  , Grup III de  $2.5 \pm 0.3$  yıl olup, gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. (  $P>0,05$  ) (Tablo-1 )

Hastaların ortalama ağırlıkları Grup I de  $73.4 \pm 9.6$  , Grup II de  $70.5 \pm 1.8$  , Grup III de  $70.6 \pm 3.1$  kg. BMI leri Grup I de  $29.8 \pm 4.6$  , Grup II de  $27.9 \pm 4.4$  , Grup III de  $23.5 \pm 3.6$  idi. Bu parametreler açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. (  $P>0,05$  ) ( Tablo-2 )

Cerrahi ve doğal menopozal hastaların gruplara dağılımına bakıldığında Grup I de % 96.7 ( 29 ) cerrahi , % 3.3 ( 1 ) doğal menopoz , Grup II de % 36.7 ( 11 ) cerrahi % 63.3 ( 19 ) doğal menopoz , Grup III de % 20 ( 6 ) cerrahi , % 80 ( 24 ) doğal menopoz da idi. Meme muayenesinde asimetri, cilde ödem ve çekilme, ele gelen palpabl kitle, ağrı olup olmadığına, meme başı akıntısına bakıldı. Sadece 7 hastada ele gelen kitle 2 hastada galaktore tesbit edildi. Kitle tesbit edilen hastalara genel cerrahi konsültasyonu istendi ve meme ultrasonografileri yapıldı. Her hangi bir patolojiye rastlanılmadı. Çalışmaya alınan tüm hastaların üreme çağında laktasyon öyküsü mevcuttu.

Gruplar arasında tedavi öncesi mastalji sıklığına bakıldığında Grup I de 5 hastada şiddetli, 11 hastada orta şiddette, 9 hastada da hafif şiddette mastalji mevcuttu. Grup II de 7 hastada şiddetli, 7 hastada orta şiddette, 7 hastada da hafif şiddette mastalji, Grup III da 4 hastada şiddetli 6 hastada orta şiddette, 12 hastada da hafif, şiddette mastalji vardı. Toplam 22 hastada da mastalji yoktu.

Tedavi sonrası sorgulandığında Grup I de 6 hastada orta şiddette 11 hastada hafif şiddette mastalji vardı. Grup II de 6 hastada şiddetli 9 hastada orta şiddette 6 hastada da hafif şiddette, Grup III de sadece 18 hastada hafif mastalji vardı ( Tablo-5 ). Bulunan bu değerler Grup I de mastalji şiddeti yönünden tedavi öncesi ve tedavi sonrası fark istatistiksel olarak anlamlı (  $P < 0.05$  ), Grup II de istatistiksel olarak anlamsız (  $P > 0.05$  ), Grup III de ise istatistiksel olarak anlamlı (  $P < 0.05$  ) bulundu. Gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu (  $P < 0,05$  ). 6 aylık HRT sonrası gruplar arası mastalji sıklığının HRT ile ilişkisine bakıldığında ; Transdermal estradiol alan grupta % 6.7 bulunurken, oral kombine östrojen progesteron alan grupta % 30'u , tibolon alan grupta ise % 0 bulundu. Şiddetli mastalji nedeni ile grup II de yer alan 9 hastanın ilaçları değiştirildi. Yine bu hastalardan mastalji nedeniyle tedavi gerektiren 5 vaka oldu. Mastaljinin PMS öyküsü ile ilişkisine bakıldı ; Grup I de % 70.0 ( 21 )'de Grup II de % 83.3 (25)'de , son olarakta Grup III de % 63.3'de PMS öyküsü anamnezde mevcut idi. Gruplar arasında mastalji sıklığı ile PMS öyküsü arasında istatistiksel olarak bir ilişki tesbit edilmedi. Yine hastalara reproduktif çağda oral kontraseptif kullanım öyküsü sorgulandı ; Grup I de % 36.7 ( 11 ) , Grup II de % 46.7 ( 14 ) , Grup III de % 40.0 ( 12 ) olarak bulundu. Mastalji sıklığı ile oral kontraseptif kullanımı arasında bir ilişki bulunmadı. Ailede meme hastalığı öyküsü sorgulandığında gruplara göre dağılım yüzdesi sırası ile şu şekilde bulundu. Grup I de 4 hastada ( % 13.3 ) , Grup II de 2 hastada ( % 6.7 ) , Grup III de ise 6 hastada ( % 20 ) ailede meme hastalığı öyküsü vardı. Bunların dağılımı ise şu şekilde idi ; 6 tanesinde Fibrokistik hastalık, 1 tanesinde lipom 5 tanesinde meme kanseri ( 1. ve 2. derece akrabaları dikkate alındı ) vardı. Bu hasta grupları ile mastalji mevcudiyeti arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Meme hastalığından operasyon sıklığının gruplara göre dağılımına bakıldığında ; Grup I de 2 hastada , Grup II de 1 hastada , Grup III de 2 hastada özellik vardı. Bu operasyon öyküleri ; ince iğne biopsisi ( 3 ) ve kist aspirasyonu ( 2 ) nedeni ile idi. Bu hastaların sadece 2 sinde tedavi sonrası hafif mastalji mevcuttu. Bu hastalar grup-II de yerliyordu. Bu konu ile ilgili hasta sayımızın yeterli olmaması nedeniyle istatistiksel analiz ve yorum yapmak etik olmayacağından konunun yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Dansite değişikliklerinin gruplara göre dağılımına bakıldığında ; I. Grupta ; 28 hastada ( % 93,3 ) dansite değişikliği görülmedi, 1 hastada diffüz dansite artışı

( % 3,3 ) 1 hastada ( % 3,3 ) da yeni dansite oluşumu izlendi. II. Grupta ; 25 hastada ( % 83,3 ) dansite değişikliği görülmedi, 3 hastada ( % 10,0 ) diffüz dansite artışı, 2 hastada da ( % 6,7 ) yeni dansite oluşumu izlendi. III.Grupta 27 hastada( % 90,0 ) dansite değişikliği izlenmedi, 2 hastada ( % 6,7 ) diffüz dansite artışı, 1 hastada da( % 3,3) yeni dansite oluşumu tesbit edildi ( Tablo-4 ). Toplam hasta sayısına göre dağılımına bakıldığında 80 hastada ( % 88,9 ) dansite değişikliği izlenmez iken, toplam 6 hastada ( % 6,7 ) diffüz dansite artışı 4 hastada da ( % 4,4 ) yeni dansite oluşumu izlendi. Dansite değişikliğinin gruplar arası dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı Ayrıca kullanılan HRT'nin tipinin dansite değişikliği üzerine etkisi olmamıştır (  $P>0.05$  )

Mastalji sıklığı ile mamografik dansite değişiklikleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ; dansite değişikliği olmayan toplam hasta sayısı 80 olup bu hastalara HRT öncesi mastalji olup olmadığı sorulduğunda ; mastalji 54 tanesinde var 26 tanesinde ise yoktu, tedavi sonrası 33 tanesinde mastalji tesbit edildi. 47 tanesi ise mastalji tarif etmedi. Sırası ile yüzde oranlarına bakıldığında % 41.3 ve % 58.8 idi. HRT sonrası diffüz dansite artışı olan toplam 6 hastanın 2 tanesinde mastalji var iken 4 tanesinde yoktu. Yeni dansite oluşumu toplam 4 hastada vardı. Bu hastaların ise 3 tanesinde mastalji mevcuttu 1 tanesinde ise mastalji yoktu. Mamografik değişiklikler ile mastalji sıklığının dağılımı arasında anlamlı istatistiksel bir fark bulunmadı.

Lipomatö patern incelendiğinde Grup I de 21 hasta ( % 70,0 ) , Grup II de 21 hasta ( % 70 ) ,Grup III de 25 hasta ( % 83,3 ) lipomatö paternde izlendi. Gruplar arası dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (  $P>0.05$  ) .Lipomatö kist oluşumu toplam 1 hastada görüldü. Makrokalsifikasyon oluşumuna bakıldığında toplam 3 hastada vardı, gruplara dağılımı eşit olarak izlendi. Liposkleroze patern ise sadece 1 hastada izlendi bu hasta kombine östrojen + progesteron olan grupta yerliyordu. İntramamarian lenf nodu oluşumuna bakıldığında, I.Grupta 2 hastada ( % 6,7 ) , II.Grupta 4 hastada ( % 13.3 ) , III.Grupta ise 4 hastada izlendi. Vasküler kalsifikasyon oluşumuna bakıldığında I.Grupta izlenmedi. II.Grupta 2 hastada , III.Grupta ise 1 hastada izlendi( Sırası ile % 0 ,% 6.7 ,% 3.3 ). Yağ kisti oluşumuna bakıldığında I.Grupta 1, II.Grupta 2 , III.Grupta ise 2 tane hastada izlendi (  $P>0.05$  ).

Serum Kolesterol, HDL, LDL, Lipo a, Apo A1, Apo B1 ve Trigliserit değerleride tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde anlamlı değişiklikler gösterdi. Kolesterol de Grup I de  $18.6 \pm 20.9$  (  $t=4.86$  ,  $P<0.05$  ) , Grup II de  $19.3 \pm 33.9$  (  $t=3.11$  ,  $P<0.05$  ) , Grup III de  $13.2 \pm 39.8$  (  $t=1.81$  ,  $P<0.05$  ). Grup I, II, ve III 'de HRT öncesi ve sonrası değerlerinde istatistiksel olarak önemli ölçüde azalma olduğu saptandı(  $P<0.05$  ) En anlamlı azalma grup II de olmuştur. Lipo a Grup I de  $5.9 \pm 11.0$  (  $t=2.9$  ,  $P<0.05$  ) , Grup II de  $2.0 \pm 14.5$  (  $t=0.76$   $P>0.05$  ) , Grup III de  $5.1 \pm 15.2$  (  $t=1.85$   $P>0.05$  ) sadece grup I deki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. HDL-C ve LDL-C deki azalma her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı değildi (  $P<0.05$  ). Trigliserit düzeyindeki azalma sadece grup II'de anlamlı diğer gruplarda azalma anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak HRT sonrası Kolesterol, lipo a, Trigliserit, Apo A1, Apo B1, LDL-C de azalma HDL-C de ise artma tesbit edilmiştir ( Tablo-6 ) .

HRT'nin mastalji ile ilişkisini araştırmak amacı ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormon profiline bakıldı. Tedavi öncesi Grup I de FSH:  $52,6 \pm 20.4$  , PRL:  $10,0 \pm 6.2$  E2:  $51,6 \pm 69.8$  , TSH:  $1,4 \pm 0.7$  , Grup II de FSH:  $53,2 \pm 23.3$  , PRL:  $11,1 \pm 10.9$  , E2:  $34,1 \pm 20.7$  , TSH:  $1,3 \pm 0.8$  , Grup III de FSH:  $60,3 \pm 33.1$  , PRL:  $16,5 \pm 12.1$  , E2:  $50.9 \pm 69.6$  , TSH:  $1,5 \pm 0.8$  , tedavi sonrası Grup I de FSH:  $42,2 \pm 20.4$  , PRL:  $8,8 \pm 5.4$  , E2:  $35,7 \pm 39.6$  , TSH:  $1,3 \pm 1.0$  , Grup II de FSH:  $43,2 \pm 21.8$  , PRL:  $11,6 \pm 7.8$  , E2:  $30,7 \pm 17.9$  , TSH:  $1,4 \pm 0.7$  , Grup III de FSH:  $46,8 \pm 28.2$  , PRL:  $14,6 \pm 10.0$  , E2:  $30,2 \pm 24.1$  TSH:  $1,2 \pm 0.5$  idi. Serum FSH değerleri her üç grupta azalma göstermiştir. Grup I de  $10.4 \pm 11.3$  (  $P<0.05$  ) , Grup II de  $10.0 \pm 16.1$  (  $P<0.05$  ) , Grup III de  $14.5 \pm 29.6$  (  $P<0.05$  ) bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. En fazla azalma grup II de olmuştur. PRL değerindeki tedavi öncesi ve sonrası değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (  $P>0.05$  ). E2 düzeyine bakıldığında Grup I de ortalama 15.8 'lik bir azalma (  $P<0.05$  ) , Grup II de 3.3 'lük bir azalma (  $P<0.05$  ) , Grup III de 20.7 'lik bir azalma (  $P<0.05$  ) saptanmıştır. TSH değerindeki değişiklikler istatistiksel olarak Grup I ve Grup II de anlamsız (  $P>0.05$  ) sadece grup üçte anlamlı bulunmuştur (  $P<0.05$  ) ( Tablo-3 ) .



## V-TARTIŞMA

Menopoz, ovarian aktivitelerin kaybını takip eden dönemde mensturasyonun tamamen kesildiği nokta olup çağımızın en güncel sorunlarından biridir. Postmenopozal dönem kadın hayatında giderek artan bir süreye ve öneme sahiptir. Çünkü, giderek artan ortalama kadın yaşam süresinde yaklaşık 51 yaşında başlayan menopozal dönem, yaşamın önemli bir bölümünü kapsamaktadır. Kadınlar yaklaşık olarak hayatının 1 / 3'lük bölümünü menopozal dönemde geçirmektedir (14,16).

Postmenopozal dönemde gelişen vazomotor semptomların, genital atrofinin, osteoporozun ve kardivasküler sistemle ilişkili komplikasyonların önlenmesinde HRT'nin etkinliği bilinmektedir (6). Bu nedenle günümüzde postmenopozal kadınlarda HRT kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Menopozal dönemde dolaşımdaki östrojen düzeyindeki azalmaya bağlı olarak, vazomotor, nöroendokrin sistemi ilgilendiren şikayetler alt genital sisteme ait genital sistem atrofileri, arterial ve iskelet değişimleri sonucunda gelişecek serebrovasküler atak ( SVA ), koroner kalp hastalığı ( KKH ) ve osteoporozun önlenmesi için günümüzde genel eğilim belirgin kontrendikasyon bulunmayan tüm kadınlara HRT verilmesi yönündedir (11) .

HRT nin asıl amacı; yaşanan ömür içinde premenopozal, menopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınların yaşam kalitesini artırmaktır. Postmenopozal östrojen kullananlarda KVH riski kullanmayanlara göre % 50 azalmaktadır. Buda menopozdaki kadının yaşam kalitesini yükseltme dışında KVH'a bağlı mortalite riskinde de azalma demektir. 50 yaşından itibaren bir kadının yaşam boyunca KKH'na yakalanma ihtimali % 46, bu hastalıktan ölme ihtimali ise % 31'e ulaşır. Bu istatistiksel veriler östrojenin kardioprotektif etkisini açıkça ortaya koymaktadır. Östrojen, bu etkisini yaklaşık olarak % 25-30 kadarını lipit / lipoprotein metabolizmasında neden olduğu olumlu değişimler sayesinde gerçekleştirir (132). Östrojenler total kolesterolün LDL fraksiyonunu azaltıp HDL fraksiyonunu artırır. Kadınların KVH'dan ölme riski % 31 iken kanserden ölme riski % 3 dür.

HRT ile mortalitenin % 50 azaltılabildiği gösterilmiştir (133). 50 yaş ve üzerindeki 10000 olgunun verileri değerlendirilerek bir çalışmada uzun süreli

HRT'nin koroner kalp hastalığına ve femur başı kırıklarına bağlı ölüm oranlarını sırası ile % 48 ve % 49 azalttığı, buna karşılık meme ve endometrium kanserine bağlı ölüm oranlarını % 21 ve % 29 oranında arttırdığı saptanmıştır (134). Bu çalışma sonucunda araştırmacılar HRT ile ölüm oranınının % 38 oranında azaldığını saptamıştır ve bu tedavinin genel mortalite oranını azalttığını bildirmişlerdir. Bunun yanında ürogenital sorunlar, sıcak basması ve terleme gibi vazomotor semptomlar ile birlikte seksüel sorunlar bu tedavi ile büyük ölçüde ortadan kaldırılabilir. Östrojen tedavisinin bu yararlı etkilerinin yanında meme ve endometrium ile ilişkili bazı olumsuz etkileri ile karşılaşılmaktadır. HRT de kombine olarak östrojen + progesteron kullanımı ile hormonların tek tek kullanımlarındaki yan etkilerini en aza indirmek amaçlanmıştır. Kombinasyonlarda progesteron açısından hedef ise, östrojen'lerin maksimum iyileştirici etkisini bozmayan ve minimum lipit metabolizması yan etkili ve PMS benzer semptom yaratmayan progesteron derivelerini kullanmaktır. Bu görüş içinde 1970'li yılların sonlarından itibaren östrojen + progesteron kombinasyonları yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (135).

HRT'ne bağlı olarak mastalji, memede büyüme, ve premenürel sendrom ( PMS ) benzeri semptomlar görülebilmektedir ve HRT'nin kullanılma sıklığını etkilediği için ele alınması gereken bir konudur. Hormon replasman tedavisine başlayan kadınların az bir kısmında geçici meme hassasiyeti meydana gelebilir. Bu kadınların çoğu ileri yaştaki ve menopoza uzun süredir girmiş olanlardır. Meme hassasiyeti geçici olmakla birlikte genellikle 6 ay içerisinde çözülür ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Literatürde mastalji nedeniyle HRT 'nin bırakılma oranı % 5 olarak bildirilmiştir (54). Kadınlardaki meme hassasiyeti HRT için kontrendikasyon olarak düşünülmemelidir. Ayrıca HRT'den önce meme hassasiyeti olan kadınların bir bölümünde tedavinin başlamasından sonra yakınmaların düzeldiği bildirilmiştir. Yaşlı kadın grubunda oluşabilecek meme hassasiyetini azaltmak için HRT'ne düşük dozda başlanması ve yavaş yavaş artırılması önerilmektedir (91,92).

HRT'nin tipi ve mastalji sıklığına bakıldığında sadece östrojen içeren preparatların kullanımına bağlı ortaya çıkan mastalji şikayeti östrojen + progesteron içeren preparatlar ile karşılaştırıldığında progesteron içeren preparatlarda daha sık mastalji şikayetine rastlanmıştır. Bu da progesteronun yapmış olduğu etkilerden kaynaklanmaktadır. Progesteronu bu yan etkileri sebebi ile olası en düşük etkin dozda vermek gereklidir. Bu durumda yapılacak olan

progesteron dozunu indirmek, eğer düzelme olmaz ise tipini değiştirmek gerekebilir. Progesteronun dozunu, tipini ve süresini değiştirmeye rağmen bu şikayetler devam ettiği takdirde yalnızca östrojen ile replasman tedavisine devam edilmelidir (4). Bizim çalışmamızda mastalji şikayetine sıklıkla östrojen + progesteron alan grupta rastlanılmıştır. Bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Şiddetli mastalji nedeni ile grup II de 9 hastanın ilaçları değiştirilmiş ve yine bu grupta tedavi gerektiren 5 vaka olmuştur. Buna karşılık sadece östrojen ve tibolon alan grupta böyle bir tablo ile karşılaşılmamıştır. Meme epitelial dokusunun atrofiye uğramış postmenopozal kadınlarda rejenerasyonu, memede ağrı, huzursusluk hissi, gerginlik hissi yaratabilecek kadar fazla olabilir. Hormonal tedavinin kesilmesi meme boyutlarında azalmaya yol açacaktır bu da mastaljide azalma ile sonuçlanacaktır. Meme ağrısının remisyonunu takiben, kadına ağrının nedeni ve nasıl kontrol edilebileceği hakkında tavsiyelerde bulunulmalıdır (40,41) .

Huges ve ark. tarafından tanımlanan mastalji, benign meme hastalıklarının bir parçasıdır. Kliniğe başvuran kadınların en genel meme şikayetlerinin başında mastalji gösterilir. Bununla birlikte tedavi gerektiren ağır göğüs ağrısı hastaların sadece % 5'inde bir problemdir (39). Kadın popülasyonunda ciddi meme ağrısının prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Çalışan bayanlara bu durum sorulduğunda % 45'i hafif bir ağrıdan, % 21'i ise şiddetli bir ağrıdan yakınmakta olup % 21'lik grubun ancak yarısı bu durumu doktorlarına sormuşlardır (37). Ağrı kadınların % 50'sini meme kliniklerine götüren bir semptomdur. Bunun yanında % 15'lik hasta grubunun ağrısı o kadar şiddetli olur ki günlük yaşamları etkilenir ve tedavi gerektirir (35) .

Sıklık mastaljinin etyolojisinde hormonal faktörlerin etkili olması akılcı görünmektedir. Premenstrüel dönemde artış gösteren ve menstruasyonun başlamasıyla ortadan kalkan şikayetlere ovulasyonlu yıllarda belirgin olarak rastlanmaktadır. Östrojen artışı, progesteron yetersizliği, östrojen progesteron arasında dengesizlik, FSH ve LH nin birbirinden farklı sekresyonu, düşük androjen seviyeleri ve hiperprolaktinemi ileri sürülen hormonal dengesizliklerdir. Ancak mastaljili hastalarda dolaşımdaki hormon seviyeleri çoğunlukla normaldir (33) .

S.Watt-Boolsen ve ark.'ı şiddetli siklik mastaljisi olan hastalarda serum PRL ve E2 düzeylerine bakmışlar. Bu araştırma ile bazal serum konsantrasyonları normal sınırlarda bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da serum TSH, PRL ve E2 değerlerine bakıldı. Sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Literatürde iki büyük seride mastalji hastalarında progesteron seviyesinde azalma bildirilmektedir. Ancak diğer çalışmalarda böyle bir yetersizliği göstermek mümkün olmamıştır. Mauvais-jarvis ve ark. progesteron yetersizliğinin karşılanmamış östrojen aktivitesine ve menstürel siklusun ikinci yarısında östrojen progesteron arasında dengesizliğe yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Bu teoriler mastaljinin tedavisinde antiöstrojenlerin ve progesteronun kullanılmasını gündeme getirmiştir (35,37) .

Kumar ve ark. 'nın yaptıkları kontrollü çalışmada luteal fazda progesteron seviyelerinin azalması nedeniyle ortaya çıkan relatif hiperöstrojenemi teorisinin doğruluğunu kanıtlayamamışlardır (39,33,34) .

Bazı çalışmalarda ciddi mastalji hastalarında prolaktin seviyelerinde yükselme saptanmasına rağmen birçok çalışmada bu bulgu gösterilememiştir. Bunda prolaktin sekresyonunun pulsatil karakteri veya akut emosyonel streslerin sekresyonunda değişikliklere yol açması etken olabilir. Bazal prolaktin seviyeleri normal olmasına karşılık TRH ile stimüle edildiği zaman mastalji hastalarında kontrol gruplarına göre daha yüksek prolaktin düzeyleri elde edilmiştir (34,35). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında serum PRL seviyesinde tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

HRT kullanımı sırasında ortaya çıkan mastalji hastasının tedaviyi kesmesine dahi neden olacak boyutta şiddetli olabilir. Non siklik mastalji ( NSM ) vakaların % 26'sından sorumludur. Genellikle 45 yaşlarında görülmektedir. Bizim çalışmamızda mastalji tarif eden hastaların yaş ortalaması 49 idi. Mastaljinin lokalizasyonu sorgulandığında sıklıkla periareola, bilateral dış ve iç kadranda tarif edilmiştir. Diğer bulgularda literatürle uyumlu bulundu ve sıklıkla mastalji spontan geriledir. Ancak östrojen + progesteron alan grupta 5 hasta tedaviyi gerektirecek boyutta mastalji tarif etmişlerdir. Sadece östrojen içeren transdermal preparat ile tibolon alan grupta böyle bir sorunla karşılaşılmadı. HRT'i sonrası grup I' de HRT ile ilişkili mastaljiye bakıldığında ; hastaların % 76,7'de ( 23 tanesinde ) ilişki tespit edilmemiş ancak % 6,7'de ( 2 ) HRT 'i ile ilişkili mastalji tarif edilmiştir. Grup II de bu oranlar sırası ile % 40,0 ( 12 ) ve % 30,0 ( 9 ) grup III de ise mastaljinin HRT ile ilişkisi bulunmamıştır. HRT alan hastaların bir bölümünde mastalji şikayeti oluşmaktadır. Bu şikayet HRT'nin bırakılmasında en önemli faktörlerden birisidir. Buna en önemli sebep meme kanseri korkusudur. Bu korku rahatlatıldığında başvuruların yaklaşık % 85'ine herhangi bir tedavi gerekmeyecektir. Hastaların

% 85' ine ağrıya kanserin sebep olmadığı gösterilmesi ve yeterli güvenin verilmesi ile yakınmaları ortadan kalkacak veya hastalar ağrıları ile kolaylıkla yaşayabilecektir. Geri kalan grupta ise ağrı yakınması hastanın günlük yaşantısına önemli derecede engel olacağından tedavi uygulanması gereklidir. Ancak % 5-15 kadarında meme ağrısı kadının günlük yaşantısını etkileyecek kadar şiddetlidir (68) .

Ader ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada mastaljinin PMS ile ilişkisi araştırılmış ; 32 menopozdaki hasta üzerinde yapılan bu çalışmanın sonunda mastalji ile PMS arasında ciddi bir ilişki görülmemiştir (63). Çalışmamızda da Grup I de %70 , Grup II de % 83 , Grup III de de % 69 da PMS öyküsü vardı. Ciddi bir ilişki saptanmadı.

Kostakondrit ve servikal radikülopati meme bölgesinde ağrıya sebep olmaktadır. İngilterede yapılan bir çalışmada mastaljili hastaların % 67'sinin siklik % 26'sının non siklik % 7'sinin kosta kondrit olduğu saptanmıştır (127) .

Mastaljili hastaların meme dokularında saptanan histopatolojik özelliklerin kontrol grupları ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarında, önemli derecede farkın olmadığı görülmüştür (37) .

HRT'nin kardioprotektif etkisi, östrojen kullanmış postmenopozal kadınlarda saptanan genel mortalitede düşme, östrojen'nin lipoprotein düzeyleri üzerine olan farmakolojik etkilerine ( HDL-C artma, HDL-C / LDL-C artma ) kısmende endotel hücreleri ve damar duvarında bulunan diğer hücreler üzerindeki direkt etkilerine bağlıdır. Walnut Creek çalışması'nda 0,625 mg konjuge östrojenin ortalama olarak HDL-C'de % 9 artma, LDL-C'de % 4 azalma ve HDL-C / LDL-C oranlarında % 7 artmaya neden olduğunu belirtmiştir. Östrojen tedavisinin lipit profili üzerindeki bu olumlu etkisi, kadınlar östrojen kullanmaya devam ettikleri sürece devam etmektedir. 1969 ile 1971 yılları arasında yapılan Framingham çalışmasında yaşları 49 ile 82 arasında değişen 2815 kadın ve erkekte HDL nin koroner arter hastalığı için bir koruyucu faktör olduğu gösterilmiştir (135,136)

AinMelk yaptığı postmenopozal kadınlardaki iki farklı devamlı kombine östrojen-progesteron rejiminin karşılaştırılması çalışmasında ; her iki rejimin de LDL-kolesterol seviyesinde yaklaşık %9-12 azalma, HDL-kolesterol seviyesinde yaklaşık %6-8 artma bulmuştur (137,138) .

Van der Mooren ve ark. yaptığı çalışmada 1 yıl boyunca 0,625 mg / gün konjuge östrojen + 10 mg / gün medrogsiprogesteron asetat verilen

postmenopozal kadınlarda total kolesterolde % 3,5 , LDL- kolesterol % 8,7 azalış, HDL-kolesterolde ise % 6,5 artış bulmuştur (138) .

Çalışmamızda HRT grubunda bulduğumuz yan sonuçlardan total kolesterolde azalma, LDL-kolesterolde azalma, lipo a da azalma ve HDL-kolesterolde ki artış, literatürle uyumlu bulundu.

Bu çalışmanın ana konusu olan HRT alan menopozdaki hastalarda mastalji sıklığı ve mamografi değişiklikleri literatür eşliğinde irdelendi.

Kadınlarda meme dansitesi ilerleyen yaşla birlikte değişmektedir. Meme parankimi genç kadınlarda daha dens iken daha yaşlı kadınlarda hipodensitir. Çünkü yaşlı kadınlarda meme parankiminin yerini yağ dokusu alır. HRT alan kadınlarda meme parankiminde mamografi ile saptanabilen bazı değişiklikler meydana gelir. Postmenopozal dönemdeki bu kadınlara düzenli mamografik takip uygulanması nedeniyle bu değişikliklerin bilinmesi önemlidir. Bu noktadan hareketle, ilk kez 1956 yılında Gerson ve Cohen kanser araştırmasında kitle taramasının gerekliliğine dikkat çekmiştir (65). Mamografik tarama ile ilgili olarak gerçekleştirilen ilk geniş kapsamlı çalışma olan " Health Insurance Plan Study for New York "da, tarama sayesinde, özellikle 50 yaş üzerindeki kadınlarda, meme kanserine bağlı mortalitede yaklaşılarak % 30 oranında bir düşüş sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada saptanan kanserlerin % 33'ü sadece mamografi ile, % 45'i sadece klinik bulgular yardımıyla tesbit edilmiştir (139). Daha sonraki yıllarda daha geniş katılımlı ve daha uzun takip süreli pek çok çalışma yapılmış ve aynı yaş grubu kadınlar için benzer sonuçlar elde edilmiştir. Mamografi tekniğinin diğerlerine göre daha iyi olduğu bu çalışmalarda mamografik olarak tespit edilen kanserlerin oranı daha da yüksek bulunmuştur." Breast cancer detection demonstration project " de sadece mamografi ile saptanan kanserlerin oranı % 42, insitu kanserlerin oranı ise % 59'dur (65,66,67) .

Bazı araştırmacılar, radyasyona bağlı olarak meme kanseri gelişme riski nedeniyle mamografik taramaya karşı çıkmışlardır. Bu risk teorik olarak gerçektede var olmakla birlikte, günümüzde kullanılan modern cihazlar ve düşük doz içeren mamografi tekniği sayesinde gerçekleşme olasılığı son derece düşüktür. Bu konudaki en geniş çalışma olan " Forrest Report " ta 40 yaşın üzerindeki kadınlar için hesaplanan teorik risk oranınının, taramanın faydaları da gözönüne alındığında, ihmal edilebilecek kadar düşük olduğu belirtilmektedir (64,65) .

HRT'ye bağlı gelişen mamografik değişiklikler ilk kez 1978 yılında Peck ve Lowman tarafından bildirilmiştir (82). Postmenopozal dönemde östrojen kullanan 3 kadında memede fibroglandüler doku dansitesinin arttığını ve kistlerin geliştiğini saptamışlar, tedavinin kesilmesiyle bu değişikliklerin dramatik olarak azaldığını vurgulamışlardır. 1990 yılında Stomper ve arkadaşları tedavi gören hastaların % 24'ünde ; diffüz veya multifokal asimetrik dansite gelişimi, kist formasyonu gibi mamografik değişiklikler görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu bulgular, kombine östrojen ve progesteron tedavisi gören hastalarda ( % 26 ), sadece östrojen alanlara kıyasla ( %16 ) daha sık görülmüştür (140). Aynı oranlar Marugs ve arkadaşlarının çalışmasında sırasıyla % 31,6 ve % 8,3 Oran ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 37 ve % 4,5 olarak saptanmıştır (141,142). Bizim çalışmamızda HRT tipi ile meydana gelen mamografi değişiklikleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Ertüngealp ve ark.'nın 108 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada HRT tipinin ve süresinin mamografik değişiklikler üzerine etkisi araştırılmış, bu amaçla iki grup oluşturulmuştur. I. Grupta mamografide hiçbir parankimal değişiklik izlenmemiş II. Grupta ise dansite artışı izlenmiştir ( %11 ) . Bu çalışmada menopoiz tipinin mamografik değişiklikleri etkilemediği, HRT'nin ne tipinin ne de süresinin mamografik dansite artışında bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. En erken mamografik dansite artışının 4 ayın sonunda olduğu rapor edilmiştir (142). Böylece HRT alan kadınlarda herhangi bir mamografik değişikliğin ortaya çıkması için ortalama 4 aylık bir süre yeterli olmaktadır. Aynı zamanda bu çalışmada menopoiz tipinin mamografik değişikliklere etkisi olup olmadığına bakılmış meme parankimdeki dansite değişiklikleri üzerine menopoizal durumun etkili olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda menopoiz tipinin ve alınan farklı HRT rejimlerinin mamografik değişiklikler üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür.

Rosenberg ve ark, tarafından yapılan bir çalışmada ; 50 yaş ve altı kadınlarda HRT kullanımına bağlı mamografik sensitivite değişiklikleri araştırılmıştır. HRT kullanımı ve yaş arasında belirgin bir ilişki olmasına rağmen sensitivite bakımından ilişki gözlenmemiştir. Bunun nedeni yüksek göğüs dansitesinin genç kadınlarda sensitivite azalmasına bağlı olmamasıdır. Rosenberg ve ark. 'ı yüksek göğüs dansitesinin 50 yaş ve altındaki kadınlarda mamaografi sensitivitesine bağlı olmadığını rapor etmiştir (143). 50-69 yaş arası HRT kullanan kadınlardaki sensitivite azalmasının nedeni, HRT kullanmayanlara göre göğüs

dansitesindeki yükselme olmasındandır. Bu mamografik dansite artışı mamografik görüntülerin sensitivitesindeki azalmaya neden olabilir.

Seradyn ve ark. 'ı Cohan ve ark.' nın buldukları HRT ile mamografi sensitivitesi arasındaki % 25 lik sensitivite azalmasına ilaveten % 15 lik bir sensitivite azalması da rapor etmişlerdir. Yine İsveç araştırma grubu tarafından yapılan bir çalışmada da HRT kullanımına bağlı sensitivitede azalma rapor edilmiştir (144). Ancak HRT kullanımına bağlı sensitivite azalması ve mamografik dansite arasındaki ilişki daha geniş ve yeni çalışmalarla belirlenebilecektir. Birçok çalışma sonucu östrojen ve progesteron kombine kullanımının göğüs dansitesini yalnız östrojen kullanımına göre daha çok artırdığını ortaya koymaktadır.

Bland ve ark. ları HRT alan ve almayan kadınların mamografilerini karşılaştırmışlar ve uzun süreli östrojen kullananların mamografilerinde meme parankim paterninin önemli ölçüde değişmediğini belirtmişlerdir (142) .

Stomper ve ark. 'ı mamografik değişikliklerin daha çok östrojen + progesteron kombinasyonu ile tedavi edilen kadınlarda ( %26 ) görüldüğünü rapor etmişlerdir ( 145). Sadece östrojen kullananlarda parankimal herhangi bir değişiklik saptanmaz iken, östrojen + progesteron tedavi alanlarda fibroglandüler doku dansitesindeki artış Berkowitz ve ark.'ı tarafından % 17 oranında bildirilmiştir (86) . Başka bir çalışmada ise östrojen tedavisinde bağlı olarak 5 hastada fibroadenomlarda büyüme tesbit edilmiştir(87) .

Kaufman ve ark.' ı uzun süreli östrojen kullanımının mamografilerde beklenen yaşa uygun yağ infiltrasyonunu geciktirdiğini ortaya koymuşlardır (79). Çalışmamızda kadınların yalnız başına östrojen veya östrojen + progesteron almalarına göre meme dokularındaki dansite değişiklikleri mamografik olarak değerlendirilmiş ve HRT süresinin dansite değişikliklerini etkileyip etkilemediği de araştırılmıştır. Yalnız başına östrojen alan kadınlarda, östrojen + progesteron alan kadınlar arasında meme dokusunda mamografik olarak önemli bir dansite değişikliği tespit edilmedi. HRT süresi, meme parankiminde mamografik dansite artışını etkilememiştir.

Bizim bu çalışmamızda, HRT kullanımı sonrası % 6,7'sinde diffüz dansite artışı izlenirken % 4,4'de yeni dansite oluşumu % 88,9'da ise herhangi bir dansite değişikliği izlenmemiştir. Mamografik değişikliklerin gruplar arası dağılımında istatistiksel olarak fark görülmemiştir.



Mastalji meme kanserinin seyrek rastlanan yakınması olmasına rağmen ayırıcı tanıda hatırlanmalıdır. Kanserden dolayı olan meme ağrısı genellikle unilateraldir, devamlıdır ve pozisyonla sabittir. Preece ve ark. 4 yıllık dönemdeki 240 hastayı içeren operabl meme kanseri serilerinde hastaların % 15 inde semptomlar arasında mastaljinin bulunduğunu ve % 7 sinde ise tek semptom olduğunu saptamışlardır. Literatürde meme kanserinin ağrı ile birlikte olma sıklığının % 5-24 arasında değiştiği bildirilmiştir (145).

Periyodik olarak yapılan kontrol mamografilerinde yeni bir nodül gelişimi veya mevcut olan nodülün boyutlarında artma tespit edilirse malignite ihtimalini dışlamak amacıyla öncelikle lezyon sonografik olarak değerlendirilmeli ve kistik solid ayırımı yapılmalıdır. Solit lezyonlarda histopatolojik tanı gereklidir. Nodül 1cm 'den küçük ve yağlı meme içinde derin lokalizasyonda ise (toraks duvarına yakın) ultrasonografik olarak bu ayırımı yapmak güç olabilir. Bu durumda lezyonlar mamografik olarak takip edilmeli, boyutlarında artma saptanırsa histolojik tanı elde edilmelidir (83).

Colditz ve ark. ının yayınladığı bir makalede yalnız başına eksojen östrojenin HRT alan daha yaşlı kadınlar arasında meme kanseri riskini artırdığı ve progesteron ilavesi ile riski düşürmediği yer almaktadır (141). Bu çalışmanın aksine bazı çalışmalara göre de yalnız başına östrojen ve progesteronla kombinasyonu meme kanseri riskini anlamlı ölçüde artırmamaktadır. Meme dokusunda östrojene progesteronun ilavesiyle oluşabilecek etki tartışmalıdır. Daha erken hazırlanan bir raporda, postmenopozal kadınların östrojen tedavisinin meme kanseri riskinde artışa yol açmadığı hatta östrojene progesteron ilavesinin bu malignensinin riskini düşürdüğü belirtilmiştir (146).

Pike ve Spicer yaptıkları iki ayrı çalışmada meme hücrelerinde mitotik aktivitenin progesteron etkisi ile siklusun ikinci yarısında arttığını ve bu durumun östrojenin ilave mitojenik etkisi ile birlikte meme kanseri riskini yükselttiğini bildirmişlerdir (65,66).

Wolf, meme parankimi ve yağ dansiteleri oranına dayanan bir mamografik klasifikasyon tanımlamıştır (147). Bu klasifikasyona göre; (1) N1; meme başlıca yağ içeriklidir. (2) P1; memenin sadece küçük bir kısmı olan subareolar bölgede çıkıntılı duktus paterni (3) P2; daha ciddi çıkıntılı duktus paterni (4) DY; duktuslu veya duktussuz ciddi meme displazisi. N1 den DY ye ilerlerken meme kanseri prevalansı ve insidansında bir artış olmakta ve ciddi olarak elde edilmiş doğru

verilerle hangi kadınlarda meme kanseri gelişebileceği veya gelişmeyeceği tahmin edilebilmektedir. Wolf, mamografik dansiteye dayanarak meme parankim paternlerini 4 grupta toplamış, bu paternlerin meme kanseri ile ilişkili olduğu ve yoğun memelerde kanser riskinin yüksek olduğunu öne sürmüştür (71). Ancak son yıllarda değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda parankim paternleri ile kanser gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Uzun yıllar boyunca yaygın olarak kullanılan bu klasifikasyon günümüzde artık terk edilmiştir. Bununla birlikte lipomatöz memelerde lezyoların mamografik olarak saptanması oldukça kolay olmasına rağmen, parankim yoğunluğu artıkça değerlendirme giderek zorlaşır. Mamografi raporunda parankim yoğunluğu hakkında bilgi verilmesi, klinisyene incelemenin sensitivitesi hakkında fikir vermesi açısından önemlidir (68,69).

HRT sonrasında meme dokusunda meydana gelen değişiklikler ; diffüz multifokal dansite artışı, asimetrik dansite artışı, kist formasyonu, fibroadenom ve kistlerin boyutlarında artma şeklindedir. Bu değişiklikler genellikle iki taraflı olmakla birlikte, asimetrik dansite artışının tek memede ortaya çıktığı olgularda bildirilmiştir. Meme boyut ve yoğunluğunda artma sadece birkaç aylık tedaviden sonra gelişebilmektedir. En erken mamografik dansite değişikliği 4 aylık tedaviden sonra görüldüğü bildirilmiştir (10).

Tedavinin kesilmesinden sonra bu değişiklikler dramatik olarak azalmaktadır. Kombine östrojen ve progesteron tedavisi alan hastalarda diffüz olarak dansite artışı izlenirken, sadece östrojen kullananlarda daha çok kist formasyonu veya mevcut olan kist ve fibroadenomun boyutlarında artış görülmektedir (13). Bizim çalışmamızda HRT 'nin tipi dansite değişikliklerini etkilememiştir. Dansite değişikliği ve mastalji sıklığına bakıldığında; % 88,9'da dansite değişikliği izlenmemiştir. Bu grup içinde HRT sonrası mastalji sorgulandığında %41.3 de mastalji vardı. % 58.8 de ise mastalji yoktu. Mastalji sıklığı ile mamografi değişiklikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların menopozal durumunun meme parankimindeki dansite değişikliklerini etkilemediği görülmüştür. Fakat bu konuda yeterli yorum yapabilmek için geniş ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## VI-SONUÇ

Postmenopozal dönem, beklenen kadın yaşam süresinin ve hayat standardının artması ile birlikte kadın hayatının en önemli dönemi haline gelmiştir. Menopozal dönem bu nedenle gerçek bir sağlık problemi olarak ele alınmalıdır. Bu dönemde ortaya çıkan vazomotor, nöroendokrin sistemi ilgilendiren semptomlar, serebrovasküler atak, osteoporoz ve kardiovasküler hastalık riskindeki artış, genitoüriner atrofiye bağlı şikayetler, libido değişiklikleri, psikosomatik problemler yaşam kalitesini etkileyen problemler olarak karşımıza çıkmaktadır (4,6,8,11) .

Bu dönemdeki tüm problemlerin pirimer nedeni ; ovarian follikülerdeki atrofiye bağlı östrojen eksikliğidir. Şüphesiz bu semptomlar kişisel varyasyonlar göstermektedir (21). Postmenopozal dönemde gelişen vazomotor semptomların, genital atrofisinin, osteoporozun ve kardivasküler sistemle ilişkili komplikasyonların önlenmesinde HRT'nin etkinliği bilinmektedir (6). Bu nedenle günümüzde postmenopozal kadınlarda HRT kullanımı kaçınılmaz bir ihtiyaç olma durumundadır.

Yaptığımız çalışmada ; doğal ve cerrahi menopoza girmiş HRT alan hastalardaki mastalji sıklığını, aynı zamanda HRT'ne bağlı mamografik değişiklikleri ve mastalji ile ilişkisini araştırdık. Yanlız östrojen içeren transdermal preparat ve tibolon alan grupta HRT ile ilişkili mastalji sıklığına baktığımızda Grup I'de (saf östrojen içeren transdermal preparat alan ) hastaların % 76,7'de ( 23 tanesinde ) ilişki tesbit edilmemiş ancak % 6,7'de ( 2 ) HRT ile ilişkili mastalji tarif edilmiştir. Grup III de ( tibolon alan ) yer alan hastalar HRT ile ilişkili mastalji tarif etmemişlerdir. Grup II de ( östrojen +progesteron alan ) ise bu oranlar sırası ile % 40,0 ( 12 ) ve % 30,0 olarak bulunmuştur.

Hormon replasman tedavisine başlayan kadınların az bir kısmında geçici meme hassasiyeti meydana gelebilir. Bu kadınların çoğu ileri yaştaki ve menopoza uzun süredir girmiş olanlardır. Postmenopozal kadınlarda meme epitelial dokusu atrofiye uğramıştır. HRT'ne bağlı olarak meme epitelial dokusunun rejenerasyonu, memede ağrı, huzursusluk hissi, gerginlik hissi yaratabilecek kadar fazla olabilir. HRT'ne bağlı olarak mastalji, memede büyüme, ve PMS benzeri semptomlar

görülebilmektedir ve HRT'nin kullanılma sıklığını etkilediği için ele alınması gereken bir konudur. Meme hassasiyeti geçicidir, genellikle 6 ay içerisinde çözülür ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Ayrıca HRT'den önce meme hassasiyeti olan kadınların bir bölümünde tedavinin başlamasından sonra yakınmaların düzeldiği bildirilmiştir (59,57). Mastalji şikayeti HRT alan hastaların bir bölümünde oluşmaktadır. Bu şikayet HRT'nin bırakılmasında en önemli faktörlerden birisidir. Buna en önemli sebep meme kanseri korkusudur. Bu korku rahatlatıldığında başvuruların yaklaşık % 85'ine herhangi bir tedavi gerekmeyecektir.

HRT alan kadınlarda meme parankiminde mamografi ile saptanabilen bazı değişiklikler meydana gelir. HRT'nin meme kanserine yol açma olasılığının dışında, postmenopozal dönem meme kanseri açısından başlıbaşına riskli bir dönemdir. Bu nedenle tedaviye bağlı ağrı yakınması gelişen semptomatik hastalar HRT gerekliliği açısından tekrar değerlendirilmelidir. Mutlak tedavi endikasyonu mevcut ise östrojen dozu düşürülerek menopoza bağlı şikayetler takip edilebilir (82,83). Postmenopozal dönemdeki bu kadınlara düzenli mamografik takip uygulanmalıdır. Kadınlarda meme dansitesi ilerleyen yaşla birlikte değişmektedir. Meme parankimi genç kadınlarda daha dens iken daha yaşlı kadınlarda hipodensitir. Çünkü yaşlı kadınlarda meme parankiminin yerini yağ dokusu alır. HRT alan kadınlarda fibroglandüler doku dansitesinin artışı küçük kanser odaklarının gizlenmesine neden olmakta, ayrıca tedaviye bağlı memede ağrı yakınması olan hastalarda yeterli kompresyon uygulanamaması nedeniyle mamografinin sensitivitesi azalmaktadır (138).

Çalışmamızda kadınların yalnız başına östrojen veya östrojen + progesteron almalarına göre meme dokularındaki dansite değişiklikleri mamografik olarak değerlendirilmiş ve HRT süresinin dansite değişikliklerini etkileyip etkilemediği de araştırılmıştır. Yalnız başına östrojen alan kadınlarda östrojen + progesteron alan kadınlar arasında meme dokusunda mamografik olarak önemli bir dansite değişikliği tespit edilmemiştir. HRT'nin ne tipi ne süresi, ne de menopozal durum meme parankiminde mamografik dansite artışını etkilememiştir. Bizim bu çalışmamızda, HRT kullanımı sonrası % 6,7'sinde diffüz dansite artışı, % 4,4'de yeni dansite oluşumu % 88,9'da ise herhangi bir dansite değişikliği izlenmemiştir.

Mastalji sıklığı ile mamografik dansite değişiklikleri arasındaki ilişkiye baktığımızda ; dansite değişikliği olmayan toplam hasta sayısı 80 olup bu

hastalara HRT öncesi mastalji olup olmadığı sorulduğunda 54 tanesinde mastalji var 26 tanesinde ise yoktu, tedavi sonrası 33 tanesinde mastalji tesbit edildi. 47 tanesi ise mastalji tarif etmemiştir. Sırası ile yüzde oranlarına bakıldığında % 41,3 ve % 58,8 idi. Diffüz dansite artışı olan toplam 6 hasta vardı. Bunların 2 tanesinde mastalji var iken 4 tanesinde ise yoktu. Yeni dansite oluşumu toplam 4 hastada vardı. Bunların ise 3 tanesinde mastalji mevcuttu 1 tanesinde ise mastalji yoktu. Mastalji sıklığı ile dansite değişikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yine çalışmamızda HRT'nin kan lipit profiline olan pozitif yöndeki etkisi ( HDL-C de artış ve LDL-C de azalma ) teyid edilmiştir.

Sonuç olarak ; Menopoz kaçınılmaz bir dönemdir. Kadınlar hayatının 1 / 3'nü menopozda geçirmektedir. Belirgin bir kontrendikasyon yoksa HRT şarttır. Mastalji şikayeti HRT sırasında oluşabilir, fakat önlenabilir bir problemdir. Etkili preparat seçimi, doz ayarlaması ile ihmal edilecek düzeyde ortaya çıkabilir. Menopozda olup HRT alan hastalara düzenli aralıklarla mamografi taraması yapılmalıdır. Mastalji şikayetinin gereksiz mamografik çekimlere engel olması için rutin meme muayenesi yapılarak hastalar almış oldukları tedavi açısından bilgilendirilmeli, oluşabilecek yan etkileri anlatılarak hastalar rahatlatılmalıdır. Tedavinin başlangıcından sonraki ilk birinci ayda tekrar çağırılarak sorgulanmalı mevcut şikayetleri değerlendirilerek aydınlatılmalıdır.

Ortalama yaşam süresindeki ve hayat standartlarındaki artış hızlı gelişmeler menopoz dönemine ilgiyi artırmıştır. Gerçek şudur ki ancak buzdağının görülen kısmı kadar savaş kazanılmıştır. Ortaya çıkarılacak çok şey vardır. Buzdağının su altındaki kısmının ortaya çıkarılması için daha çok çalışmaya gerek vardır, çünkü;  
“ Kadınlar bütün bunlara değer “

## VII-ÖZET

Menopoz ovarian aktivitelerin kaybını takip eden dönemde adetlerin kalıcı olarak kesilmesidir. Bu olaydan en az bir yıl içinde kadının adet kanamaları olmamışsa post menopozal döneme girmiş sayılır (14). Bu dönemde oluşan östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen kardiyolojik, psişik ve iskelet sistemi üzerine olan negatif etkiler hayat kalitesini ve genel vücut sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bu döneme olan ilginin artışı bu dönem sorunlarının giderilmesine yönelik çabaların artmasına sebep olmuştur.

HRT uygulanan kadın populasyonunda ölüm oranlarının azalması ve yaşam kalitesinin görünür bir şekilde yükselmesi bu tedavinin önemini ve gerekliliğini vurgulamaktadır. Ancak tıpta her tedavi yönteminde olduğu gibi HRT uygulamalarının da bazı yan etkileri kaçınılmazdır. Kullanılan ilaçların özellikle endometrium ve meme üzerindeki olumsuz etkisi gerek hasta gerekse hekim için büyük önem taşımaktadır. Günümüzdeki verilere göre on yıla kadar olan tedavilerin meme kanseri riskini önemli oranda arttırmadığı söylenebilir. Bu bulgulardan yola çıkarak olgu seçimi iyi yapmak ve hastayı kontrollere gelmeye inandırmak şartları ile HRT postmenopozal dönemdeki bütün kadınlara önerilmelidir. Ancak HRT uygulanacak hastalara, yapılan tedavinin olumlu ve olumsuz yönleri ayrıntıları ile anlatılmalı, tedaviye başlama kararı hasta ile birlikte alınmalıdır.

Bu çalışmanın amacı ; menopozda HRT alan hastalarda ortaya çıkan mastalji şikayetinin sıklığını ve mastalji sikayeti ile HRT'ne bağlı meydana gelen mamografik değişiklikler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaktır. Mastalji şikayeti hastanın ilacı bırakmasında önemli bir faktör olması nedeni ile üzerinde durulması gereken bir konudur. Mastalji meme kanserinin önemli bir semptomu olması ve HRT'nin meme dokusu üzerindeki etkisinin hastaya tam olarak anlatılmaması nedeni ile tedaviyi bırakmalarında önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu amaçla ; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Menopoz Polikliniğine başvuran ve önceden tesbit edilen çalışma kriterleri ölçütlerine uygun 90 hasta çalışmaya alındı.

Hastalar 30'ar kişilik 3 gruba ayrıldılar. Grup I'e estradiol 3.9 mg transdermal preparat , Grup II'e estrogen 0.625 mg + medroxyprogesterone acetate 2.5 mg tablet oral , Grup III'e tibolon 2.5 mg tablet oral verildi. Başlangıç mamografileri ve HRT sonrası kontrol mamografileri çekildi. Tedavi öncesi meme muayeneleri yapıldı. Mastalji mevcudiyeti, şiddeti ve HRT ile ilişkisi sorgulandı. Mastalji ile ilişkisini araştırmak için hormon profiline ve ek olarak kan lipid değerlerine bakıldı.

6 aylık tedaviyi takiben ; mastalji sıklığı ile mamografik dansite değişiklikleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, dansite değişikliği olmayan toplam hasta sayısı 80 olup bu hastalara HRT öncesi mastalji olup olmadığı sorulduğunda 54 tanesinde mastalji var 26 tanesinde ise yoktu, tedavi sonrası 33 tanesinde mastalji tesbit edildi, 47 tanesi ise mastalji tarif etmemiştir. Sırası ile yüzde oranlarına bakıldığında %41,3 ve % 58,8 idi. HRT sonrası meydana gelen mamografik değişikliklerin toplam hasta sayısına göre dağılımına bakıldığında ; 80 hastada ( %88,9 ) dansite değişikliği izlenmez iken, toplam 6 hastada ( %6,7 ) diffüz dansite artışı 4 hastada da ( %4,4 ) yeni dansite oluşumu izlendi. Dansite değişikliğinin gruplar arası dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (  $P>0.05$  ). Ayrıca kullanılan HRT'nin ne tipi nede süresinin dansite değişikliği üzerine etkisi olmamıştır. Gruplar arası mastalji sıklığının HRT ile ilişkisine bakıldığında ; Transdermal estradiol alan grupta % 6.7 bulunurken, oral kombine östrojen progesteron alan grupta % 30'u , tibolon alan grupta ise % 0 bulundu.

Mastalji ile ilişkisini araştırmak amacı ile hormon profiline bakıldı. Mastalji şikayeti ile hormon değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmamızda HRT grubunda bulduğumuz yan sonuçlardan total kolesterolde azalma, LDL-kolesterolde azalma, lipo a da azalma ve HDL-kolesterolde artış, literatürle uyumlu bulundu.

Sonuçlarımız incelendiğinde ; HRT'nin gerek hastanın yaşam kalitesini artırması gerekse menopoz döneminde ortaya çıkan osteoporoz ve koroner kalp hastalığındaki artan riskin önlenmesinde, menopozun erken döneminde, belirgin bir kontrendikasyon yoksa başlanmasının ideal bir durum olduğu ; HRT sırasında ortaya çıkabilecek sorunlarla ilgili olarak hastanın bilgilendirilmesi gerektiği, mastalji şikayetinin ortaya çıkabileceği, bu şikayetin ilacı bırakmayı gerektirecek bir neden olmadığına hastaya anlatılması gerektiği, HRT'nin ne tipinin ne süresinin

ne de menopozal durumun mamografik değişiklikler üzerinde etkili olmadığı, fakat alınan HRT tipinin ve dozunun mastalji şikayeti üzerinde etkili olduğu, mastalji şikayeti tesbit edilen hastalardaki mamografik değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda HRT' nin kardiyoprotektif olumlu etkilerinin olduğu teyid edilmiştir.





## VIII-KAYNAKLAR

1. BarnaRD, Reame N. Perimenopause. In: Lewis JA, Bernstein J, eds. Women's Health: A Relational Perspective Across the Life Cycle. Sudbury, Mass:Jones & Bartlett ; 1996; 144-191
2. Arpels JC, Nachigall RD:Gonadal hormones and breast cancer risk the estrogen window hypothesis revisited. Menopause 1994,1:49-55
3. O'Connel MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. J Clin Pharmacol 1995;35(suppt 9):185-245
4. Page DL, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatment for mastalgia. Lancet 1985;2:373.
5. Kumar S, Monsel RE, Wilson DW, et al. Daily salivary progesterone levels in cyclic mastalgia patients and their controls Br.J Surg 1986;73:260
6. Colditz GA ve ark. HRT and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. Am. J obstet Gynecol. 1993;168:1473-80
7. De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier Bodard C, Conand J, et al. Biological effects of estradiol 17-Beta in postmenopausal women: oral versus percutaneous, administration, J Clin Endocrinol Metab. 1986;62:536-41.
8. Aksel S. Menopozda osteoporoz ve kalsiyum metabolizması, Jinekoloji Obstetrik Dergisi 1991;5:132-6
9. La Rosa J.C. Menopause, risk factors, and coronary artery disease. Menopausal Medicine.1993;1;1-5
10. Leinster SJ, Whitehouse GH, Walsh PV. Cyclic mastalgia:Clinical and mammographic observations in a screened papulation.Br J Surg 1987,74:220
11. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen progestin replacement. N E ngl J Med 1989;321:293-297.
12. Wingo PA. Layde PM. Lee NC, Rubin G, Ory HW. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. J Am Med Assoc 1987;257:209-215.
13. Nachtigall LE, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy. H. A prospective study in the relationship o carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. Obstet Gynecol 1979;54:74-79.

14. Key TJA, Pike MC. The role of estrogens and progestogens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:29-43.
15. Armstrong BK. Oestrogen therapy after menopause boon or bane? *Med J Aust* 1988;148:213-214.
16. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-72.
17. Steinberg KK, Thacker SF, Smith J, Stroup PF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1991;265:1985-1990.
18. Nardulli AM, Katzenellenbogen BS. Progesterone receptor regulation in T47D human breast cancer cells: analysis by density Labelling of progesterone receptor synthesis and degradation on their modulation by progestin. *Endocrinology* 1988;122:1532-1540
19. Peck DR, Lowman RM. Estrogen and the postmenopausal breast mammographic considerations. *JAMA* 1978;240:1733-1735
20. McNicholas MMI, Heneghan JP, Milner MH, Tunney T, Hourihane JB, MacErlaine DP. Pain and increased mammographic density in women receiving study. *AJR* 1994;163:311-315
21. Carison J.M: Climacterium In;Friedman E.A, Borten M, Chapin D.S (eds):Gynecological decision making. 2nd ed.,B.C. Decker Inc, Toronto, 1988;92-3
22. Eaker ED, Packard B, Wenger NK, editors, Coronary Heart Disease in women, New York, Haymarket Doyma,1987
23. Eddy DM, Hasselbad V, McGivney W, Hendee W. The value of mammography screening in women under age 50 years. *J Am Med Assoc* 1988;259:1512-1519.
24. Mc Kinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG, The normal menopause transition, *Matuiteas* 14:103,1992
25. Harney KF, Smith LF: The breast (in) Current Obstetric and Gynecologic diagnosis and treatment. DeCherney AH Pernoll MI(eds) A Langen medical book, Lebanon, 1994,p 1115.
26. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE , Stampfer MJ, Hannekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risks of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-1995.
27. Mezrov G., Rebar R. W. :The Menopause In; Sciarra John J. (ED) : Sciarra Gynecology and obstetric, volum 1, rev. ed, Lippin cott, Philadelphia, 1994;Ch-24:1-17

28. Roberts MM, Elton RA, Robinson SE, Trenchk Consultation for breast disease in general practice and referral patterns. *Br J Surg* 1987;74:1020-2.
29. Reid RL, Yen SSC Premenstrual Syndrome *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:85-104
30. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. Aberration of normal development and involution (ANDT) : a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 1987;ii :1316-9
31. Birdwood G: Osteoporotic bone in: Understanding osteoporosis and it's threathment. Birdwood G(ed). The Parthenon Publising Group Lanchestes 1996;37-55.
32. Ricciardi I, Ianniruberto A. Tamoxifen-inducet regression of benign breast lesions. *Obstet Gynecol* 1979;54:80.
33. Mauvais-Jarvis P, Sterkers N, Kuttenn F, et al. Traitement des mastopathies benignes par la progesterone, et les progestatifs. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1978;7:477.
34. Dawood MY, Lewis V, Ramos J. Cortical and trabecular bone mineral content in women with endometriosis: Effective gonadotropinreleasing hormone agonist and danazol. *Fertil Steril* 1989;52:21.
35. Estes NJ, Mastodynia due to fibrocystic disease of the breast controlled with thyroid hormone. *Am J Surg* 1981;142:764.
36. Marugg RC, Hendriks JHC, Van der Mooren MJ, et al. The effects of hormonal replacement therapy on the mamographic breast pattern in postmenopausal women. *European Congress of Radiology, Book of abstracts:331, March1995,Vienna*
37. Berkowitz JE, Gatewood OMB, Goldbloom LE, Gayler BW. Hormon replacement therapy: mamographic manifestations, RBerkowitz JE, Gatewood OMB, Goldbloom LE, Gayler BW. Hormon replacement therapy:mamographic manifestations. *Radiology* 1990;174:199-201
38. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy on the breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-71
39. Ryan PI, Harrison R, Blake GM, Fogelman I. Compliance with hormone replacement therapy after screening for postmenopausal osteoporosis. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:325.
40. Marsh MS, Whitcroft S, Whitehead MI. Paradoxical effects of hormone replacement therapy on breast tenderness in postmenopausal women. *Maturites* 1994;19:97.

41. Golinger RC. Hormones and the pathophysiology of fibrocystic mastopathy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;146:273-85.
42. Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE, Preece PE, Pye JK, Hughes LE. Natural History of breast pain. *Lancet* 1983;ii:622-4
43. Preece PE, Hughes LE, Mansel RE, et al. Clinical syndromes of mastalgia. *Lancet* 1976;2:670.
44. Preece PE, Mansel RE, Hughes LE. Mastalgia: psychoneurosis or organic disease *Br Med J* 1978;1:29.
45. Maddox PR, Mansel RE, Management of breast pain and nodularity. *World J Surg* 1989;13:699-705
46. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. Breast: disorders and diseases of the breast: concepts and clinical management. London: Bailliere Tindall, 1989: PP.75-92
47. Kumar S, Mansel RE, Seanlon MF. Altered responses of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion to thyrotrophin releasing hormone/gonadotropin releasing hormone stimulation in cyclic mastalgia. *Br J Surg* 1984;71:870
48. Kumar S, Mansel RE, Hughes LE. Prolactin response to thyrotrophin stimulating hormone stimulation in dopaminergic inhibition in benign breast disease. *Cancer* 1984;53:1311
49. Sickels EA. Nonpalpable, circumscribed, noncalcified solid breast masses: likelihood of malignancy based on lesion size and age of patient. *Radiology* 1994;192:439-442
50. Wilson MC, Silwood RA. Therapeutic value of a supporting brassiere in mastodynia. *Br Med J* 1976;2:90
51. Preece PE, Richards AR, Owen CH, et al. Mastalgia and total body water. *Br Med J* 1975;4:498
52. Pashby NL, Mansel RE, Hughes LE, et al. A clinical trial of evening primrose oil in mastalgia. *Br J Surg* 1981;68:801
53. Gateley CA, Pye JK, Harrison BJ, et al. Evening primrose oil (efamol), a safe treatment option for breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1989;13:161.
54. Page DL, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatment for mastalgia. *Lancet* 1985;2:373.
55. Peters F. Multicentre study of gestrinone in cyclic breast pain. *Lancet* 1992;339:205.

56. Anderson AN, Lancet JF, Steenstrup OR, et al. Effect of bromocriptine on the premenstrual syndrome. A double-blind clinical trial. *Br J Obstet Gynecol* 1977;84:370.
57. Mansel RE, Preece PE, Hughes LE. A double blind trial of the prolactin inhibitor bromocriptine in painful benign breast disease. *Br J Surg* 1978;65:724.
58. Yeowel M. Mammography positioning technique. In:Tycker AK, ed. Textbook of mammography. Edinburg: Churchill Livingstone, 1993;27-54
59. Tucker AK. Implications of population screening for breast cancer. In:Tucker AK, ed. Textbook of mammography. Edinburg : Churchill Livingstone, 1993;p:310,315
60. Moskowitz M. Guidelines for screening for breast cancer. Is revision in order. *Radiol Clin North Amer* 1992;30(1):221-233
61. Fletcher SW. Why question screening mammography for women in their forties? *Radiol Clin North Amer* 1995;33(6):1259-1271
62. Wolfe JN Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR* 1976;126:1130-1139
63. Feig SA. Breast masses:mammographic and sonographic evaluation. *Radiol Clin North Amer* 1992;30(1):67-92
64. Newsteaad GH, Baute PB, Toth HK. Invasive lobular and ductal carcinoma: mammographic findings and stage at diagnosis. *Radiology* 1992;184:623-627
65. Bassett LW. Mammographic analysis of calcifications. *Radiol Clin North Amer* 1992;b 30(1):93-105
66. Cyrllak D, Wong CH. Mammographic changes in postmenopausal women undergoing hormonal replacement therapy. *AJR* 1993;161:1177-1183
67. Kopans DB. Mammography screening and the controversy concerning women aged 40 to 49. *Radiol Clin North Amer* 1995;33(6)1273-1290
68. Pemperton J, Yin Y. The normal breast in :Tucker AK, ed. Textbook of mammography. Edinburg: Churcxhill Livingstone, 1993;p:65-80
69. Hermann G, Janus C, Schwartz IS, Krivisky B, Bier S, Rabinowitz JG. Nonpalpable breast lesions: accuracy of prebiopsy mammographic diagnosis. *Radiology* 1987;165:322-326
70. Griffing GT, Allen SH. Estrogen replacement therapy at menopause. *Postgrad Med* 1994;96:471-476
71. Mendelson EB. Evaluation of the postoperative breast. *Radiol Clin North Amer* 1992;30(1):107-138

72. Dershaw DD, Panicek DM, Osborne MP, Significance of lymph nodes visualized by the mammographic axillary view. *Breast Dis* 1991;4:271-280
73. Stomper PC, Van Voorhis BJ, Ravnikar VA, Meyer JE. Mamographic changes associated with hormone replacement therapy: a longitudinal study. *Radiology* 1990;174:487-490
74. Hammond CB, Maxon ws. Current status of estrogen therapy for the menopause. *Fertil steril* 1982;37:5-25.
75. Hoeffker W, Lanyi. *Mammography*. Philadelphia, Saunders, 1977pp:77-88
76. Kaufman Z, Garstin WI, Hayes R, et al. The mammographic parenchymal patterns of women on hormonal replacement therapy. *Clin Radiol* 1991;43:389-392
77. Colditz GA, Hakinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-1995.
78. Peck DR, Lowman RM. Estrogen and the postmenopausal breast: mammographic considerations. *JAMA* 1978;240:1733-1735
79. McNicholas MMJ, Heneghan JP, Milner MH, Tunney T, Hourihane DP. Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study. *AJR* 1994;163:311-315
80. Bland KI, Buchanan JB, Weisberg BF, et al. The effects of exogenous estrogen replacement therapy of the breast: breast cancer risk and mammographic parenchymal patterns. *Cancer* 1980;45:3027-3033
81. Vorrher H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:161-164
82. Marugg RC, Hendriks JHC, Van der Mooren MJ, et al. The effects of hormonal replacement therapy on the mammographic breast pattern in postmenopausal women. *European Congress of Radiology, Book of abstracts: 331, March 1995, Vienna*
83. Oran İ, Memiş A, Üstün EE. Hormon replasman tedavisinin mamografik pattern üzerine etkileri. *Tanısal girişimsel Radyoloji* 1996;2:33-36
84. Berkowitz JE, Gatewood OMB, Goldbloom LE, Gayler BW. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. *Radiology* 1990;174:199-201
85. Meyer JE, Frenna TH, Polger M, Sonenfeld MR, Shaffer K. Enlarging occult fibroadenomas. *Radiology* 1992;183:639-641

86. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SI, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy and breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-1995
87. Grady D., Rubin SM, Petitti DB., et al.; Hormon therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.*; 117:1016-1040, 1992.
88. Bastevant A., de Lingineres B., Simon P.; Hepatic lipase activity during oral and parenteral 17- $\beta$ -estradiol replacement therapy: High density lipoprotein increase may not be antiatherogenic.; *Fertil Steril*, 55:1112-1117,1991.
89. Lobo RA; Absorbtion and metabolic effects of different type of estrogens and progestogens.; *Obstet. and Gynecol. Clinics of North america*; Volum:14, Number: 1, 143-67; 1987.
90. Kuhl H.; Pharmacokinetics of estrogens and progestogens.; *Maturitas*, volume: 12, 171-97, 1996.
91. Maschak CA, Lobo Ra, Dozono K, et al.; Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulation.; *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 144:511-6, 1982.
92. Mandel FP, Geola FI, Meldrum R, et al.; Biological effects of various doses of vaginally administered equine estrogens in post menopausal woman. *J. Clin Endocrinology*; 57: 133; 1983.
93. F. Kuttenn; Schema Therapeutique dela menopause: Les Criteres de Choix; *La Reveu du Praticien*; Volume XL III, No: 20, p:2657-2664, 1993.
94. Chetkowski R.J., Meldrum DR, Steingold KA et al.; Biological effects of transdermal estradiol.; *N. England Journal Med.*, 314: 1615-1620,1986.
95. Stumpf PG.; Phamacokinetics of estrogen.; *Obstet. Gynecology*, 75: 9S, 1990.
96. Stanczyk FZ., Shoupe D, Nunez V., et al.; A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal woman.; *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 159: 1540, 1988.
97. Walsh BW., Schiff I., Rosner B., et al.; Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins.; *Am. J.Obstet. Gynecol.* 166: 950, 1992.
98. Cagnacci A., Soldani R., Canrriero P., et al.; Effects of low dose transdermal estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 74: 1396, 1992.
99. Bestevant A., de ginieres B., Guy-Grand B.; Differential lipemic and hormonal reponses to oral and parenteral 17- $\beta$ -estradiol in postmenopausal women.; *Am. J. Abstet. Gynecol.*, 147: 77,1983.

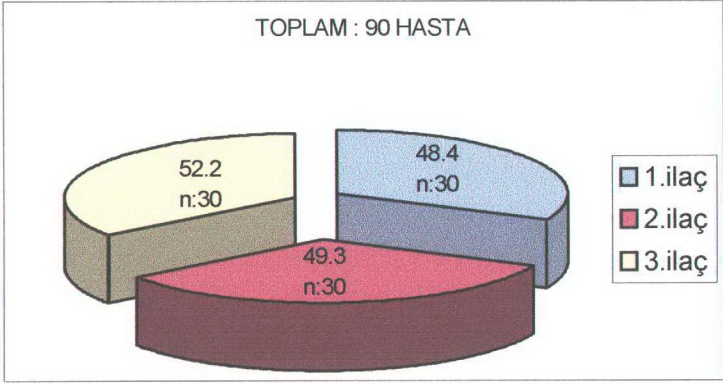
100. Riis B., Thompsen K., Strom V., et al.; The effects of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss.; *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 156:61, 1987.
101. Schiff I, Tulchinsky D., Ryan KJ.; Vaginal absorption of estrone and 17- $\beta$ -estradiol.; *Fertil Steril*, 28:1063, 1977.
102. Farish E., Hart DM., Gray CE., et al.; Effects of treatment estradiol/levonorgestrel on bone, lipoprotein, and hormone status in postmenopausal women. *Clin.Endocrinol.*, 31:607, 1989.
103. Fletcher CD., Farish E., Lipoprotein levels during hormone replacement therapy by vaginal ring pessaries.; *Br.J.Obstet. Gynecol.*, 91:283, 1984.
104. Studd JWW, Smith RNJ.; Estradiol and testosterone implants., *Baillieres Clin. Endocrin.Metab.*, 7:203, 1993.
105. Lobo RA., March CM., Goebelsmann U., et al.; Subdermal estradiol pellets following hysterectomy and oophorectomy.; *Am.J. Obstet. Gynecol.*, 138:714, 1980.
106. Garnet T., Stud J., Watson N.; the effects of plasma estradiol level on increases in vertebral and femoral bone density following therapy with estradiol and estradiol with testosterone implants.; *Obstet.Gynecol.*, 79:968, 1992.
107. Stud J., Savvas M., Waston N.; The relationship between plasma estradiol and the increase in bone density in postmenopausal women after treatment with subcutaneous hormone implants.; *Am.J.Obstet.Gynecol.*; 163:1474, 1991.
108. Greenwood PA., Jessinger DK.; dydrogesterone to oppose the 100 mg. Sestradiol implant.; *Maturitas*, 14:17, 1991.
109. Morrison JA. Laskerzewki PM. Rauh JL. et al. Lipids, lipoprotein, and sexual maturation during adolescence: The Princeton Maturation Study. *Metabolism* 1979;28:641-9
110. A. Bastevant, G. Panotopopulos; Pharmacologie des oestrogeneus utilises pour le traitement de la menopause; *La Revue du Practicien*; Volume XLIII, No: 20, p.2638-2643, 1993.
111. Valerie L. Baker; Alternatives to oral estrogen replacement in "Primary Care of the Mature Woman, Obstetrics and Gynecology, *Clinics of North America*; Volume 21, Number 2, p:271-299, 1994.
112. Steingold KA., Matt DW., deZiegler D., et al.; Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarion failure.; *J. Clinical Endocrinol.*, 73:275, 1991.



113. Karen A. Hutchinson; Hormone Replacement Therapy at Menopause, A practical guide; Infertility and Reproductive Medicine, Clinics of North America; Volume 6, Number 1, p: 47-60, 1995.
114. Gelfand MM., Ferenczy A.; A prospective 1 year study on the women: Effect on the endometrium.; Obstet. Gynecol.; 74:398, 1989.
115. A. Gompel; Traitements progestatifs de la ménopause.; La Revue du Praticien; Volume XLIII, No:20, p:2645-2650, 1993.
116. Edgren RA.; Oral contraception: A review.; Int. J.Fertil 36 (Suppl 3): 16-25, 1991.
117. C.Matthew Peterson; Progestogens, progesterone antagonists, Progesterone and Androgens: Synthesis, Classification and Uses.; Clin. Obstet. Gynecol.; Volume:38, Number:4, P:813-820, 1995.
118. R.Don Gambrell Jr.; Progestogens in estrogen-replacement therapy.; Clin. Obstet. Gynecol.; Volume:38, Number:4, p:890-901, 1995.
119. R.Don Gambrell Jr.; Use of progestogen therapy.; Am.J.Obstet. Gynecol.; 156:1304, 1984.
120. Whitehead MI., King RJB., McQueen J., et al.; Endometrial histology and biochemistry in climacteric women during estrogen and estrogen / progestin therapy J.R.Soc.Med.;73-322, 1979.
121. Lane G., Siddle MC., Ryder TA., et al.; Effects of dydrogesteron on the estrogenized postmenopausal endometrium.; Br.J.Obstet.Gynecol.;93:55, 1986.
122. Armstrong BK.; Estrogen therapy after the menopause boon or bane?; Med.J.Austrial, 148:213, 1988.
123. Bates SK.; Postmenopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. J.Soc. Obst. Gynecol. Canada; 12:9, 1990.
124. Sillero-Arenas M., Delgado-Rodriguez M., Rodrigues-Canteras R., et al.; Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta analysis.; Obstet. Gynecol.; 79:286, 1992.
125. Tadmor OP., Kleinman Y., Goldstein R., et al.; The effect of desogestrel for hormone replacement therapy on the blood lipid profiles of postmenopausal women.;Int.J. Gynecol. Obstet.; 39:105-110, 1992.
126. Steward DL.; The new oral contraceptives: Understanding the pharmacology.; The Female Patient, 18:69-71,74, 1993.
127. Musgrove EA, Lee CSL, Sutherland RL: Progestins both stimulate and inhibit breast cancer cell cycle progression while increasing expression of transforming

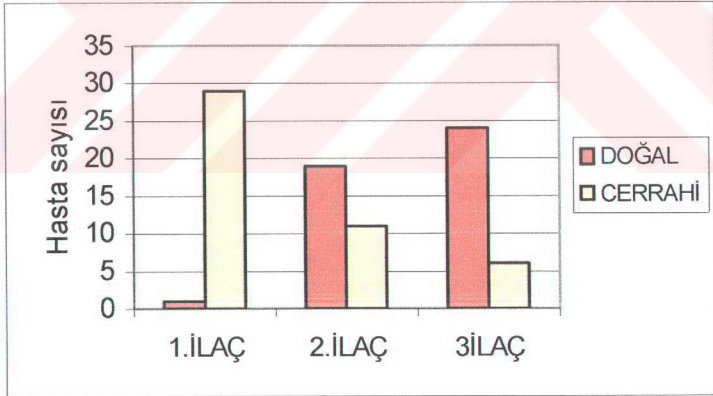
- growth factor, epidermal growth factor receptor, c-fos and c-myc genes. *Mol Cell Biol* 1991,11;5032
128. Cullen KJ, Lippmann ME: Estrogen regulation of protein synthesis and cell growth in human breast cancer. *Vitam Horm* 1989,45:127
129. Upton GV.; Lipids, cardiovascular disease and oral contraceptives: A practical perspective.; *Fertil Steril*, 53:1-12, 1990.
130. Schot LPC., Kloosterboer HJ., Deckers GHJ.; Pharmacological profile of ORG OD 14 in experimental animals.; 6<sup>th</sup> International Congress on the Menopause, Bangkok, October 1990.
131. LaRosa JC. Women, lipoproteins, and cardiovascular disease risk. *Can J Cardiol* 1990;6(suppl B):23B-30B.
132. Duren Van D.; Clinical and metabolic profile of Tibolon.; 6<sup>th</sup> International Congress on the Menopause, Bangkok, October 1990.
133. Tang B., Markiewichs L., Kloosterboer HJ.; Human endometrial 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase / isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic / progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD).; *J. Steroid-Biochem-Mol-Biol.*; Vol:45(5), p:345-51, 1993.
134. Farish E., Barnes JF., et al.; Effects of tibolone compared with a cyclical oestrogen / progestogen regimen on lipoproteins.; 8<sup>th</sup> International Congress on the Menopause, Sydney, 1996.
135. Beljic T., Prevelic GV.; The effects of tibolone on heart function of postmenopausal women with NIDDM.; 8<sup>th</sup> International Congress on the Menopause, Sydney, 1996.
136. Gorsky RD, Koplan JP, Peterson HB, Thacker SB: Relative risk and benefits of long-term estrogen replacement therapy: A decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994,83:161
137. Ciatto S, Cataliotti L, Distanto V. Nonpalpable lesions detected with mammography: review of 512 cases. *Radiology* 1987;165:99-102
138. Ertüngealp E. , seyisoğlu H. ; Klimakterium ve Menopoz In: Kişnişci H.A. , Gökşin E. , Durukan T , Üstey k, Ayhan A, Gürkan T. Önderoğlu L , (eds) : Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 1. Baskı, Güneş Kitabevi Ankara, 1996;1319-51
139. Morrison JA. Laskerzewki PM. Rauh JL. et al. Lipids, lipoprotein, and sexual maturation during adolescence: The Princeton Maturation Study. *Metabolism* 1979;28:641-9.
140. Boyd NF, McGuire V, Shannon P, et al. Effect of a low- fat high-carbohydrate diet on symptoms of cyclical mastopathy. *Lancet* 1988;2:128.

141. Gateley CA, Maddox RR, Pritchard GA, et al. Plasma fatty acid profiles in benign breast disorders. *Br J Surg* 1992;7: 407.
142. Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE, et al. Natural history of breast pain. *Lancet* 1983;2:672.
143. Preece PE, Baum M, Mansel RE, et al. Importance of mastalgia in operable breast cancer. *Br Med J* 1982;284:1299
144. Boby NF, Mc Guire V, Shannon P. Effect of a low-fat high carbohydrate diet on symptoms of cyclical mastopathy. *Lancet* 1988;2:128.
145. Eklund GW. The art of mammographic positioning. *Radiol Clin North Amer* 1992;30(1):21-53
146. Gurben BN, Sickels EA, Solitto R, Ominsky S:V, Galvin HB, Frankel SD. The comparative value of mammographic screening for women 40-49 years old versus women 50-64 years old. *AJR* 1995; 164:1099-1103
147. Monosenego J, Destable MD, Desaint FG, et al. Fibrocystic disease of the breast in premenopausal women: Histohormonal correlation and response to luteinizing hormone releasing hormone analogue treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1181.



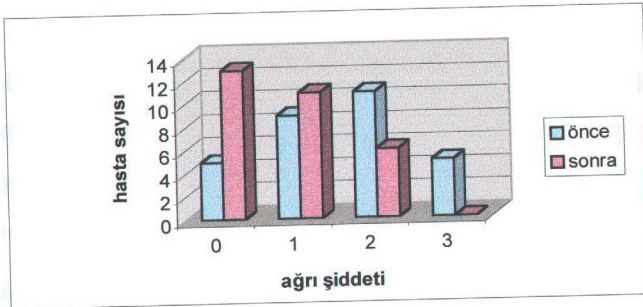
$p > 0.05$

Grafik-1 : Çalışma gruplarının yaş ortalaması ve hasta sayısı



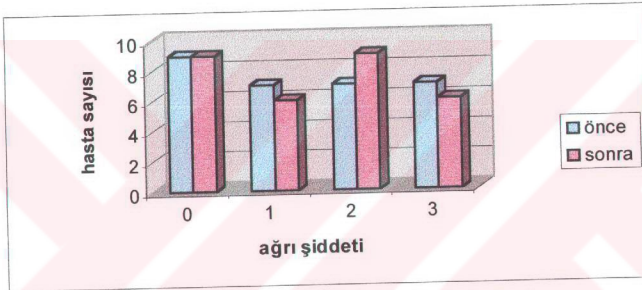
$P < 0.05$

Grafik-2 : Menopoz tipinin gruplar arası dağılımı



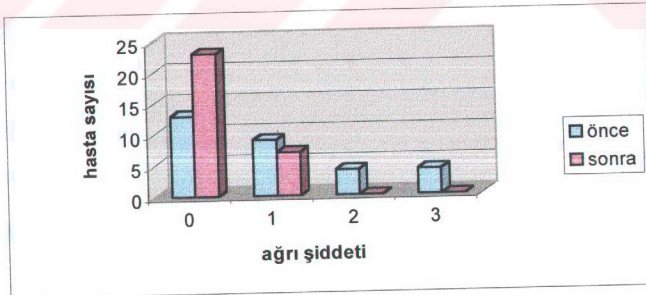
P < 0.05

Grafik-3 : Grup 1'de HRT öncesi ve sonrası mastalji şiddetinin dağılımı



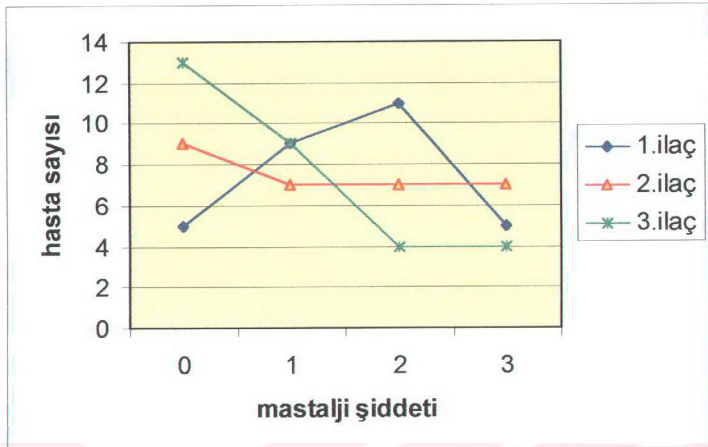
P > 0.05

Grafik-4 : Grup 2'de HRT öncesi ve sonrası mastalji şiddetinin dağılımı



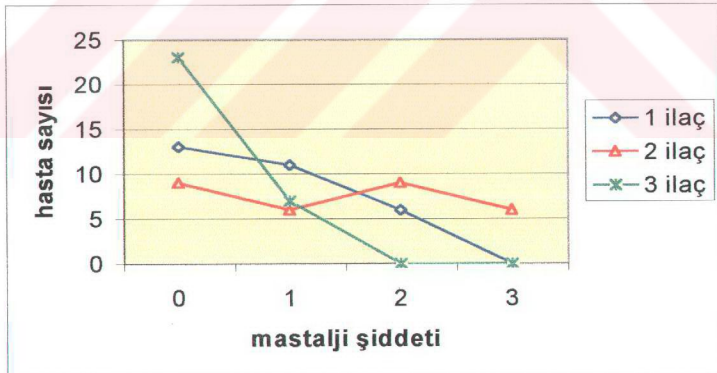
P < 0.05

Grafik-5 : Grup 3'de HRT öncesi ve sonrası mastalji şiddetinin dağılımı



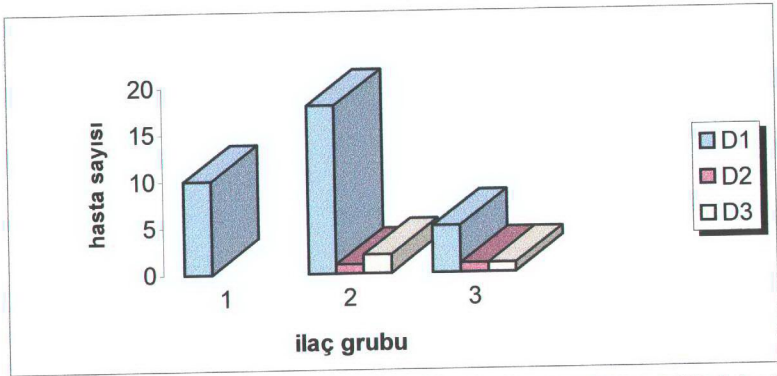
P>0.05 0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli mastalji

Grafik-6 : HRT öncesi mastalji şiddetinin grupların hasta sayısına göre dağılımı



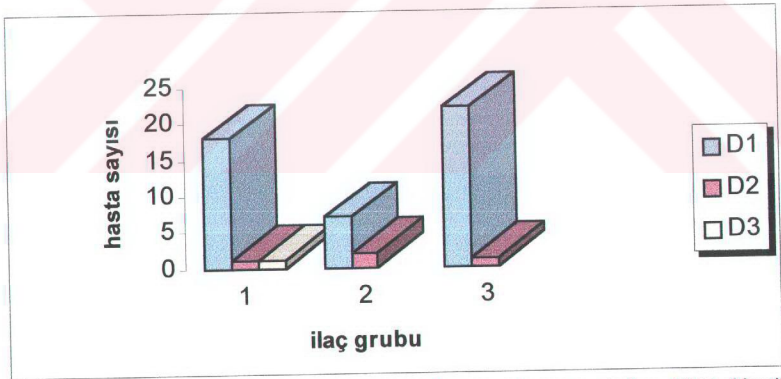
P < 0.05 0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli mastalji

Grafik-7 : HRT sonrası mastalji şiddetinin grupların hasta sayısına göre dağılımı



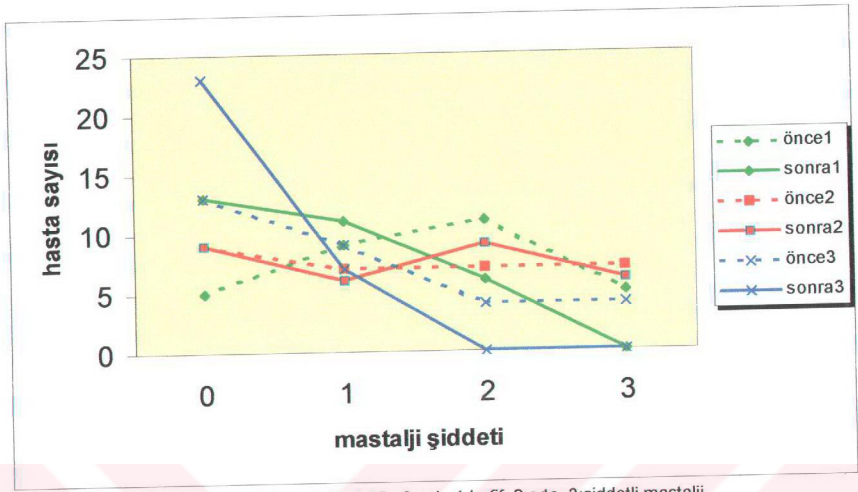
$P > 0.05$  D1: Dansite değişikliği olmayanları, D2: Diffüz dansite artışı olanları, D3: Yeni dansite oluşumunu göstermektedir.

Grafik-8 :Mastalji tesbit edilen hastaların gruplara göre mamografik değişikliklerinin dağılımı



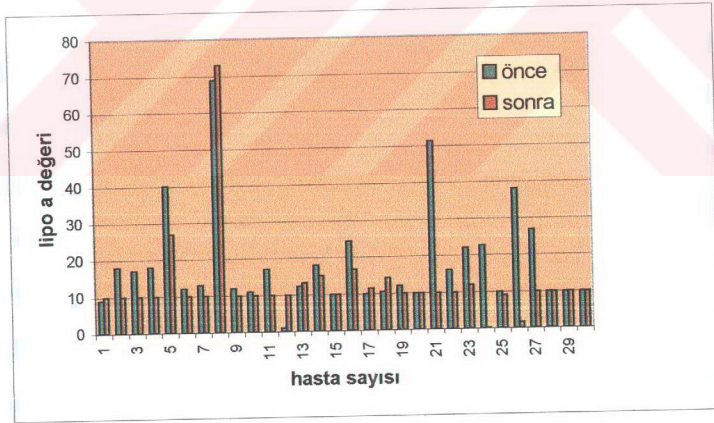
$P > 0.05$  D1: Dansite değişikliği olmayanları, D2: Diffüz dansite artışı olanları, D3: Yenidansite oluşumunu göstermektedir.

Grafik-9 :Mastalji tesbit edilmeyen hastaların gruplara göre mamografik değişikliklerinin dağılımı



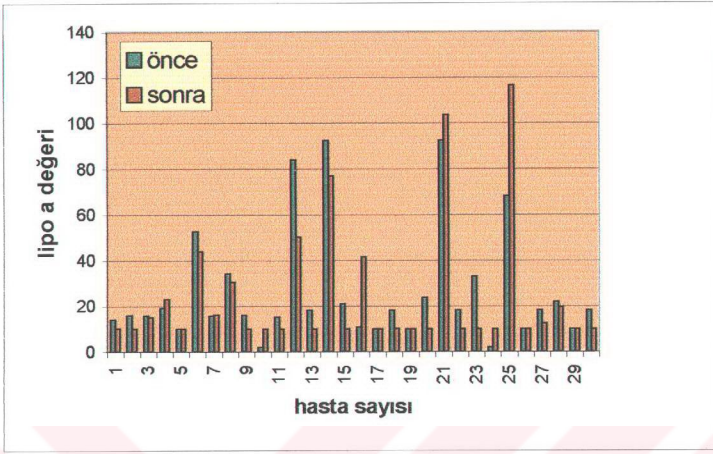
HRT öncesi  $P > 0.05$ , HRT sonrası  $P < 0.05$  0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli mastalji

Grafik-10 :Tüm grupların HRT öncesi ve sonrası mastalji şiddetlerinin hasta sayısına göre dağılımı

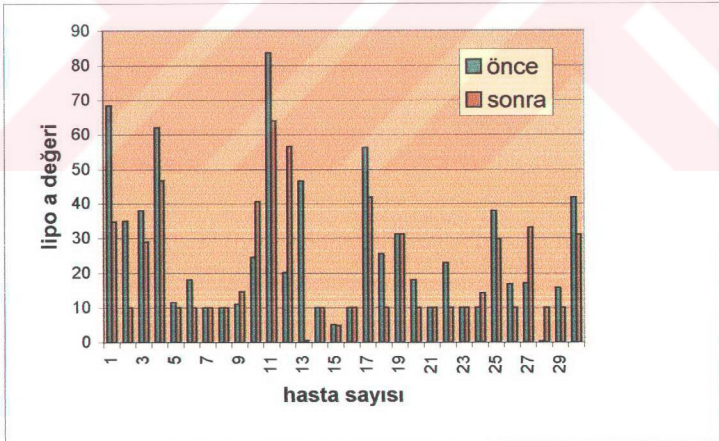


Grafik-11 :Grup 1'de HRT öncesi ve sonrası Lipo a değerlerinin dağılımı





Grafik-12 :Grup 2'de HRT öncesi ve sonrası Lipo a değerlerinin dağılımı



Grafik-13 : Grup 3'de HRT öncesi ve sonrası Lipo a değerlerinin dağılımı

**Tablo-1 : Grupların yaş, gravida ve menopoz süreleri**

	Yaş	Gravida	Menopoz süresi
Grup I *	48.4 ± 4.6	4.7 ± 1.5	2.8 ± 2.6
Grup II*	49.3 ± 5.0	4.3 ± 1.5	2.0 ± 1.3
Grup III*	52.7 ± 5.4	4.8 ± 1.9	2.5 ± 1.7

\*P > 0.05

**Tablo-2 : Grupların kilo ve BMI değerleri**

	Kilo	BMI
Grup I*	73.4 ± 9.6	29.8 ± 4.6
Grup II*	70.5 ± 1.8	27.9 ± 4.4
Grup III*	70.6 ± 3.1	23.5 ± 3.6

\*P > 0.05

**Tablo-3 : Grupların tedavi öncesi ve sonrası FSH, PRL, E2, TSH değerleri**

	Ted. Öncesi	Ted. Sonrası	Değişim
Grup I FSH	52.6 ± 20.5*	42.2 ± 20.4*	-10.4*
PRL	10.0 ± 6.2&	8.8 ± 5.4&	- 1.2&
E2	51.6 ± 69.8*	35.8 ± 39.6*	-15.8*
TSH	1.4 ± 0.8&	1.3 ± 1.0&	- 0.1&
Grup II FSH	53.2 ± 23.4*	43.2 ± 21.8*	-10.0*
PRL	11.1 ± 10.9&	11.6 ± 7.8&	+0.5&
E2	34.1 ± 20.7&	30.7 ± 17.9&	-3.4&
TSH	1.3 ± 0.8&	1.4 ± 0.7&	+0.1&
Grup III FSH&	60.3 ± 33.1*	46.8 ± 28.2*	-13.5*
PRL	16.5 ± 12.1&	14.6 ± 1.4&	-1.9&
E2	51.0 ± 69.6&	30.2 ± 24.1&	-20.8&
TSH	1.5 ± 0.9*	1.2 ± 0.5*	-0.3*

\*P<0.05 , & P > 0.05

**Tablo-4 : Menopozdaki hastalarda HRT'ne bağılı oluşan mamografik dansite değışikliklerinin gruplara göre dağılımı**

	1*	4**	5***
Grup I*	28 ( %93,3 )	1 ( %3,3 )	1 ( %3,3 )
Grup II*	25 ( %83,3 )	3 ( %10,0 )	2 ( %6,7 )
Grup III*	27 ( %90,0 )	2 ( %6,7 )	1 ( %3,3 )

\* dansite değışikliği olmayan grup

\*\* diffüz dansite artışı olan grup

\*\*\* yeni dansite oluşumu

p\*>0.05

**Tablo-5 : Mastalji şiddetinin gruplar arası dağılımı**

**I.Grup\***

Tedavi	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Önce&	5	9	11	5
Sonra&	13	11	6	0

**II.Grup\***

Tedavi	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Önce #	9	7	7	7
Sonra #	9	6	9	6

**III.Grup\***

Tedavi	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Önce β	8	12	6	4
Sonra β	12	18	0	0

Grup-I için & P<0.05 , Grup-II için # P>0.05 , Grup-III için β<0.05

Gruplar arası tedavi öncesi P>0.05 , tedavi sonrası \*P<0.05

**Tablo-6 : Grupların tedavi öncesi ve sonrası serum Kolesterol, HDL, LDL, Lipoa, ApoA1, ApoB1 ve Trigliserit değerleri**

	Ted.öncesi	Ted.sonrası	Değişim
Grup I. Kolesterol *	201.8 ± 41.5	183.2 ± 41.0	-18.6
HDL &	37.0 ± 8.9	47.1 ± 18.6	+10.1
LDL &	113.4 ± 44.5	107.4 ± 34.4	-5.0
Lipo a *	18.6 ± 14.1	12.7 ± 12.1	-5.9
ApoA1 &	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.4	-0.1
ApoB1 *	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2	-0.1
Trigliserit &	163.0 ± 83.7	152.1 ± 68.5	-10.9
Grup II. Kolesterol *	207.5 ± 45.2	188.2 ± 48.5	-19.3
HDL &	43.4 ± 10.2	45.4 ± 9.7	+2.0
LDL &	111.5 ± 31.6	108.5 ± 39.0	-3.0
Lipo a &	26.3 ± 25.2	24.3 ± 28.1	-2.0
ApoA1 *	1.7 ± 0.4	1.4 ± 0.4	-0.3
ApoB1 &	1.2 ± 0.4	1.0 ± 0.3	-0.2
Trigliserit *	207.5 ± 73.4	188.2 ± 62.8	-19.3
Grup III. Kolesterol *	195.9 ± 45.0	182.7 ± 41.5	-13.2
HDL &	41.5 ± 2.0	44.1 ± 12.4	+2.6
LDL &	112.9 ± 43.8	112.0 ± 42.3	-0.9
Lipo a &	25.9 ± 20.4	20.7 ± 16.4	-5.2
Apo A1 &	1.8 ± 0.4	1.5 ± 0.3	-0.3
Apo B1 &	1.2 ± 0.6	1.1 ± 0.3	-0.1
Trigliserit &	126.9 ± 62.6	139.0 ± 74.2	+18.1

\*P < 0.05 , & P > 0.05

**Tablo-7 :Gruplar arası Lipo a değerinin HRT öncesi ve sonrası serum değerleri**

Grup-I		Grup-II		Grup-III	
Önce	sonra	önce	sonra	Önce	sonra
9	10	14	10,2	68,4	34,8
18	10	16	10	35	10
17	10	15,8	15	38	29
18	10	19,1	23,1	61,9	46,7
40,1	26,8	10	10	11,5	10
12	10	52,6	43,8	18	10
12,9	10	15,8	16,1	10	10
68,9	72,9	34,3	30,3	10	10
11,9	10	16	10	11	14,5
10,9	10	1,91	10	24,6	40,5
17	10	15,1	10	83,6	64
1	10	84	50,1	20,1	56,6
12,2	13,2	18	10	46,5	0,52
18	15	92,4	77	10	10
10	10	21	10	5	4,71
24,3	16,6	10,7	41,5	10	10
10	11,4	10	10	56,2	41,8
10,5	14,2	18	10,2	25,5	10
12	10	10	10	31,2	31,2
10	10	23,8	10	18	10
51,3	10	92,4	103,6	10	10
16	10	18	10	23	10
22	11,9	32,9	10	10	10
22,6	0,17	2	10	10	14,2
10	9	68	116,3	38	29,8
38	1,55	10	10	16,7	10
26,8	10	18	12,4	17	33,1
10	10	22	19,4	0,25	10
10	10	10	10	15,7	10
10	10	18	10	41,8	31