

# Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi İle İlgili Kanıta Dayalı Çalışmalar

- Arş. Gör. Emine ŞEN\*
- Yard. Doç. Dr. Aynur SARUHAN\*

## Öz

Bu makalenin amacı menopozla ilgili semptomları rahatlatmada yaygın olarak kullanılan hormon replasman tedavisinin yararları ve zararlarına ilişkin kanıta dayalı çalışmaları incelemektir.

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği tanıma göre, "ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır". Hormon replasman tedavisinin amacı östrojene yanıt veren dokulardaki etkileri geriye çevirerek menopoz sonrası kadının yaşam kalitesini korumaktır. Halen dünyada milyonlarca postmenopozal kadın hormon tedavisi olarak östrojen kullanmaktadır. Hormon replasman tedavisinde progesteronların kullanım amacı, östrojenin endometriumdaki etkilerini karşılamaktır. Yapılan meta-analizler, sistematik araştırmalar ve randomize kontrollü çalışmalarda östrojenin vazomotor semptomların sıklığı ve şiddetinde azalma, ürogenital semptomlarda hafifleme, depresyon durumunda azalma ve yaşam kalitesinde gelişme sağladığı saptanmıştır. Uyku bozukluğu ile ilgili farklı östrojen preparatları kullanılarak yapılan çalışmalardan bazılarında östrojenin etkili olduğu belirtilirken bazılarında da etkili olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, bilinen sağlık riskleri ve uzun dönem kullanımına ilişkin belirsizlikler vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Menopoz, hormon replasman tedavisi, kanıta dayalı çalışmalar.

## Abstract

Evidence Based Studies Related to Menopause and Hormone Replacement Therapy

The purpose of this article is to presented evidence-based studies related to benefits and damages of hormone replacement therapy used commonly in relieving symptoms regarding menopause

Menopause, according to definition which commonly using and suggested of World Health Organization (WHO), is terminated permanently menstruation as a result of lost of ovarium activity. Purpose of hormonal replasman therapy (HRT) is to protect life quality of woman postmenopase by reversing effects in tissues that respond to oestrogen. Currently, millions of postmenopausal women have used oestrogen as hormone therapy in the world. The purpose of using of progesterones in hormone replacement therapy have correspond effects on endometrium . It is determined by meta-analysis systematic reviews of ostregen and randomized-control trials that oestrogen has provided decline on incidence and intensity of vasomotor symptoms, lighten on genitourinary symptoms, decline on depression and improvement on quality of life It is also determined that oestrogen is found efficient related to sleep disorder in some studies but in other studies not by using different oestrogen preparates. However there are known health risks and uncertainties related to long time use.

**Key Words:** Menopause, hormonal replasman therapy, evidence-based studies.

(\*) Ege Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşirelik A.B.D.

## GİRİŞ

Günümüzde, giderek yaşlanan toplumlarda insanların uzun süreli yaşam beklentilerinin yanında, kaliteli yaşam istekleri de ön plana çıkmıştır. 1900'lu yıllarda doğmuş bir kadının umduğu yaşam süresi yalnızca 48 yıldır ve mortalitenin önemli bir bölümünü çocukluk çağı hastalıkları oluşturuyordu. Bugün ise beklenen ortalama yaşam süresinin kadınlarımız için 72 yıl olduğu belirtilmektedir. Devlet İstatistik Enstitüsünün 6. Beş Yıllık Kalkınma Planı nüfus öngörülerine göre, 2000 yılında toplam kadın nüfusumuz 34.576.300 ve 45 yaş üzeri kadın nüfusumuz 6.851.100'dür. Bu verilere göre kadın nüfusumuzun yaklaşık %20'si menopoza sonrası dönemdedir ve yaşamlarının yaklaşık 25 yılını menopozda geçireceklerdir (Ünlüer 2005: 5-6). Makalede hormon replasman tedavisi kullanımının vazomotor ve ürogenital semptomlar, uyku bozukluğu, demans-mental sağlık ve yaşam kalitesi üzerindeki yararları ve risklerine yönelik çalışmalar ele alınmıştır.

## MENOPOZ

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği ve yaygın olarak kullanılan tanıma göre, "ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır". Menopoz sözcüğü, eski Yunanca kökenli bir sözcük olup men, menos, menses = ay ve pausis = kesilme köklerinin birleştirilmesinden türetilmiştir (Hotun 1998). Menopoz belirli bir anda gelişmekle beraber bu olaya kadar oluşan değişiklikler yıllarca öncesinden başlamaktadır. Eğer kadın bir yıl süre ile adet görmemişse, gördüğü son adete menopoz denilir. Bu andan sonraki döneme postmenopozal dönem, önceki döneme premenopozal dönem adı verilir (Ünlüer 2005: 5-6).

## HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ (HRT)

Hormon replasman tedavisinin amacı östrojene yanıt veren dokulardaki etkileri geriye çevi-

rerek menopoz sonrası kadının yaşam kalitesini korumaktır. Hormon replasman tedavisinin progesteronların kullanım amacı, östrojenin endometriumdaki etkilerini karşılamaktır. Halen dünyada milyonlarca postmenopozal kadın hormon tedavisi olarak östrojen kullanmaktadır (Yücesoy ve Çakıroğlu 2007).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ilk olarak 70 yıl önce kullanıma sunulmuştur. Kullanımı son 20 yılda giderek artmış ve kadınlar HRT kullanıp kullanmama kararı ile daha sık karşılaşır olmuşlardır. Son 20-30 yıldır HRT kullanımının sık gündeme gelmesinin temel nedeni gelişmiş ülkelerde yaşam standartlarının, dolayısıyla yaşam süresinin artmış olmasıdır. Bugün Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 65 yaşına ulaşan kadının yaşam beklentisi 84.3 yaştır. İsveç ve İsviçre'de de aynı durum söz konusudur. Yaşlı populasyon oranı artan gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler, lökomotor ve serebrovasküler sisteme ait hastalıklar ve bu hastalıkların önlenmesi öncelik kazanmıştır. HRT'nin popüler olmasındaki en önemli etken yıllar içinde biriken literatürün ışığı altında postmenopozal kadınlarda kalça-vertebra kırıklarının önlenmesi ve kardiyovasküler sistemi koruduğuna inanılmasıdır.

Araştırmalar göstermektedir ki, hormon replasman tedavisi, sıcak basmaları ve vajinal kuruluk biçimindeki menopozal belirtileri gidermekte etkilidir. Bu tedavi aynı zamanda, osteoporoz riskini de azaltabilmektedir. Bununla birlikte, bilinen sağlık riskleri ve uzun dönem kullanımına ilişkin belirsizlikler vardır (Tıraş ve Kurdoğlu 2004).

### HRT'nin Endikasyonları

- Vazomotor semptomlar
- Ürogenital atrofi
- Kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk

## HRT'nin Kontrendikasyonları Kesin Kontrendikasyonlar

- Gebelik
- Tanı konulmamış uterin kanama
- Aktif tromboflebit
- Karaciğer hastalığı
- Safra kesesi hastalığı
- Myokard infarktüsü akut dönemi

## Rölatif kontrendikasyonlar

- Meme kanseri anamnezi
- Tekrarlayan tromboflebit ya da tromboembolik hastalık öyküsü

## HRT' de Kullanılan Preparatlar

**1. Östrojen:** Bugün için kullanımda olan bazı östrojenler:

- Doğal östrojenler
- Konjuge östrojenler (konjuge kısrak östrojen)
- Sentetik östrojenler

Östrojenler kullanım şekilleri, etki ve metabolizma farklılıklarına göre de sınıflandırılırlar:

- Oral yol
- Transdermal sistem
- Vajinal yol
- Subdermal implantlar
- Perkütanöz östrojen
- İntranazal uygulama

**2. Progesteron:** Kullanımındaki temel amaç, intakt uterusu sahip kadınlarda endometrial hiperplazi gelişimini önlemektir. HRT'de dört tip progesteron kullanılmaktadır (Yücesoy ve Çakıroğlu 2007).

Menopozdaki kadınlar için önerilerin her kadına ve özgeçmişine spesifik olması gerekir. Menopoz semptomları, farklı postmenopozal hastalıkların

sıklığı, klinik uygulama, sağlık bakım kaynakları ve mali olarak karşılanabilen girişimlerde ülkelerde özel ve kültürel farklılıklar söz konusudur. Dolayısıyla uygulamalar ülke ve kültüre spesifik olarak değişecektir.

Son araştırma bulgularına göre:

- Perimenopozal dönemde olan kadınların yanı sıra, menopoz semptomları olan ve olmayan kadınların sağlığı geliştirmeyi ifade etme gereksinimleri artmaktadır;
- Yaşam biçimi, farmakolojik ve cerrahi girişimlerin riskleri ve yararları kadının yaşına göre değişebilir
- Kadının menopoz tedavisine adaptasyonunun onun klinik profili ve endişeleri ile ilişkilendirilmesi gerekir.
- Klimakterik sendromun tedavisi açısından HRT en etkili farmakolojik girişim olarak kalmaktadır.
- HRT'nin uzun süreli yararları ve riskleri değerlendirilmeye devam edilmektedir.
- Osteoporoz kadar sağlığı geliştirme için uzun süreli HRT genellikle sürekli kullanım gerektirmektedir.
- Klinik çalışmalarda yoğun olarak test edilen non-hormonal terapiler yaygın menopoz semptomları için daha fazla seçenek sunmaktadır.
- Menopoz sonrası yıllarda özellikle osteoporozu önleyici olarak ilaç tedavisi başlatılabilir. Ancak bu ideal olmayabilir (Barrett-Conner ve ark. 2002: 5-7).

Bu makalenin amacı menopozla ilgili semptomları rahatlatmada yaygın olarak kullanılan hormon replasman tedavisinin yararları ve zararlarına ilişkin kanıta dayalı çalışmaları incelemektir.

## **MENOPOZLA İLGİLİ SEMPTOMLARI RAHATLATMADA YAYGIN OLARAK KULLANILAN HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN YARARLARI VE ZARARLARINA İLİŞKİN KANITA DAYALI ÇALIŞMALAR**

### **Vazomotor Semptomlar**

Cochrane meta-analizi; plasebo ile karşılaştırıldığı oral östrojenin sıcak basmalarının haftalık sıklığında önemli azalma sağladığı, (haftada sıcak basması sayısı için ağırlıklandırılarak toplanan ortalama fark-17.9 [%95 güven aralığı CI, -22.9, -13.0; dokuz çalışma], sıklığında ortalama %75.3 oranında azalma olduğu, [%95 güven aralığı CI; %64.3, %82.3] ve ayrıca semptomların şiddetinde de azalma olduğunu belirlemiştir [odds ratio (OR) 0.13; %95 güven aralığı CI 0.07, 0.23; 13 çalışma] (MacLennan ve ark. 2004). Nelson'ın sistematik araştırmasında, on çalışmadan dokuzunda plasebo ile karşılaştırıldığı oral östrojenin, 11 çalışmada da transdermal östrojenin sıcak basması sıklığı, şiddeti ya da her ikisinde iyileşme sağladığı belirtilmiştir. Sıcak basması için ağırlıklandırılarak toplanan ortalama fark, oral östrodiol için haftada -16.8 [%95 güven aralığı CI, -23.4, 10.2; beş çalışma) ve transdermal östrodiol için haftada -22.4'tür [%95 güven aralığı CI, -35.9, -10.4).

Vazomotor semptomların östrojen ile tedavisi ile ilgili 32 çalışmanın yer aldığı araştırmada, çalışmaların beş tanesinde sürenin bir yıldan daha az olduğu, sadece üç çalışmada katılımcı sayısının 500'den fazla olduğu ve yan etkilerin sınırlı olarak değerlendirildiği belirtilmektedir. Çalışmalar, atipik kanama ve endometrial hipertrofi, bulantı-kusma, memelerde hassasiyet, baş ağrısı, kilo değişimi, venöz tromboembolik olaylar, kardiyovasküler olaylar, kaşıntı, kolesistit, karaciğer etkileri ve diğer yan etkileri içeren spesifik yan etkiler bildirmiştir

(Nelson 2004). Cochrane araştırmasında yer alan çalışmalar en yaygın olarak bildirilen meme hassasiyeti ve uterin kanama ile birlikte benzer yan etkilerin olduğunu göstermiştir (Barrett-Conner ve ark. 2002: 5-7).

### **Ürogenital Semptomlar**

Dokuz randomize kontrollü çalışma östrojenin ürogenital semptomları hafiflettiğini göstermektedir. Bu oral ve transdermal östrojen ve östrodiol açığa çıkaran silikon vajinal halka için doğru olabilir. Vajinal kuruluk ve disparoni topikal östrojen krem, tablet, vajinal halka ya da non-hormonal nemlendirici veya kayganlaştırıcı ürünler ile tedavi edilebilir. Klinik çalışmalarda, östrojenin bu semptomları rahatlatma açısından sistemik östrojenden daha iyi olduğu ve ayrıca dolaşımdaki östrojen düzeyinin de yüksek olmasını engellediği bildirilmektedir. Yalnız ya da progestinle birlikte sistemik östrojen inkontinansı azaltmamaktadır. Büyük bir klinik çalışmada, Östrojen/Progestin Replasman Çalışmasında, inkontinansı arttırdığı saptanmıştır (Barrett-Conner ve ark. 2002: 5-7).

İyi ve yetersiz nitelikteki çalışmaların yer aldığı bir sistematik araştırmada dokuz çalışmadan sekizinde çeşitli östrojen ajanlarının ürogenital semptomları düzelttiği ve 11 çalışmadan sekizinde de ilişki sırasında ağrıyı da içeren cinsel fonksiyonda düzelme sağladığı belirtilmektedir (Nelson 2004).

Beş çalışmada östrojenin vajinal formları değerlendirilmiştir. Plasebo-kontrollü bir çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığı östrodiol içeren vajinal halkanın kullanımının ilişki sırasındaki vajinal kuruluk ve ağrıyı hafiflettiği bildirilmiştir (Speroff 2004). Bir başka çalışmada, intravajinal halka ve oral östrodiol tedavisi alan gruplarda ilişki sırasında vajinal kuruluk, idrar kaçırma ve ağrıya yönelik iyileşme sağlandığı saptanmıştır (Al-Azzawi ve Buckler 2003). Ürogenital atrofiye ilişkin belirti ve

bulguların olduğu kadınlar arasında intravajinal östrodiol halka ile kombine östrojen vajinal kremin karşılaştırıldığı iki çalışma, ilişki sırasında ve vajinal kurulukta rahatlatma, atrofik belirtilerin çözümlenmesi, vajinal mukozal matürasyonda gelişme ve vajinal pH'da azalma sağladığını göstermiştir (Aytun ve ark. 1996; Bachmann ve ark. 1997).

Transdermal östrodiol ile ilgili dört plasebo kontrollü çalışmanın bazılarında üriner ve cinsel semptomlarda gelişme olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise; plasebo ile karşılaştırıldığında transdermal östrodiolün vajinal kuruluğu azalttığı, ancak ilişki sırasında ağrı, sık idrara çıkma, dizüri, stres inkontinansı ve noktüri üzerinde etkili olmadığı belirtilmiştir (Shulman ve ark. 2002).

### **Uyku Bozukluğu**

Nelson'ın sistematik araştırmasında yer alan üç çalışmada uykuyu arttırmaya yönelik önlemler belirtilmiştir. Celentano ve ark. plasebo ile karşılaştırıldığında transdermal östrodiolün uyku kalitesi, uykuya dalma, gece uykusunda azalma ve uyanıklık açısından önemli gelişme sağladığını belirlemişlerdir. Orta ve ciddi derecede vazomotor semptomlar bildiren 50-54 yaş arası kadınların incelendiği Kadın Sağlığı İnsiyatifi (KSI) çalışmasının sub-analizinde, plasebo ile karşılaştırıldığında oral konjuge at östrojenin uyku bozukluğu üzerinde pozitif etkili olduğu belirlenmiştir (Hays ve ark. 2003). Purdie ve ark. tarafından yapılan çalışmada sıcak basmaları ve gece uyanmaları olan kadınlarda oral konjuge equine östrojenin menopozal semptomlar ve psikolojik iyilik halinde gelişme sağlarken plasebo ile karşılaştırıldığında total uyku zamanı, uykuya dalma zamanı, uyanma sayısı ve REM uykusunun süresi gibi uyku kalitesi parametrelerinde farklılık olmadığı saptanmıştır.

### **Demans ve Mental Sağlık**

Ruhsal durum ve depresyon sonuçlarını bildiren, östrojen ile ilgili 13 çalışma (üçü iyi nitelikli,

dördü orta ve altısı zayıf nitelikli) plasebo ile konjuge östrojen, oral östrodiol, transdermal östrodiol, östrojen sülfat'ı karşılaştırmıştır. Plasebo ile konjuge östrojenin karşılaştırıldığı iki çalışmada (iyi ve orta nitelikli) gruplar arasında depresif ruh halinde hiçbir farklılık olmadığı saptanmıştır (Strickler ve ark. 2000; Khoo ve ark. 1998). Plasebo ile oral östrodiol tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda (iyi ve orta nitelikli), Beck Depresyon Envanteri kullanılmış ve gruplar arasında depresyon skorlarında iyileşme olduğu saptanmıştır (Voss ve ark. 2000, Bech ve ark. 1998). Plasebo ile transdermal östrojenin karşılaştırıldığı çalışmada Montgomery-Asberg Depresyon Oranlama Skalası kullanılmış ve tedavi sonunda her iki grupta depresyon skorlarında iyileşme olduğu belirlenmiştir (Soares ve ark. 2001).

### **Yaşam Kalitesi**

Sistematik bir araştırmada; transdermal östrodiol ile ilgili dört çalışma (Shulman ve ark. 2002; Wilklund ve ark. 1993; Karlberg ve ark.1995; Skarsgard ve ark.2000) ve oral östrodiolle ilgili iki çalışmada [çift-kör plasebo kontrollü] (Bech ve ark. 1998; Derman ve ark. 1995) plasebo ile karşılaştırıldığında bu iki tedavinin yaşam kalitesi ve iyilik haliyle ilişkili sağlığı geliştirdiği gösterilmiştir (Nelson 2004). Orta ve ciddi derecede vazomotor semptomlar bildiren 50-54 yaş arası kadınların incelendiği Kadın Sağlığı İnsiyatifi (KSI) çalışmasının sub-analizinde, vazomotor semptomlarda önemli gelişme sağlanmasına rağmen, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçümlerinde etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Hays ve ark. 2003). Konjuge östrojen ve transdermal östrodiolün karşılaştırıldığı bir çalışmada; menopoza özgü yaşam kalitesi anketi kullanılmış, gruplar arasında önemli bir farklılık olmamakla birlikte, tüm alanlarda gelişme olduğu saptanmıştır (Hilditch ve ark. 1996).



## SONUÇ

Günümüzde kadınlar yaşamlarının yaklaşık 25 yılını postmenopozal dönemde geçirmektedir. Bu dönemde yaşanan menopozal semptomlar kadınların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Menopoz semptomlarını rahatlatmada kullanılan hormon replasman tedavisine yönelik

yapılan kanıta dayalı çalışmalarda östrojen tedavisinin vazomotor semptomlarda azalma, ürogenital semptomlarda ve depresyon skorlarında iyileşme, yaşam kalitesinde artış sağladığı saptanmıştır. Uyku bozukluğu ile ilgili farklı östrojen preparatları kullanılarak yapılan çalışmalardan bazılarında östrojenin etkili olduğu belirtilirken bazılarında da etkili olmadığı saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

- AL-AZZAWİ, F., BUCKLER, H.M. (2003). Comparison of a novel vaginal ring delivering estradiol acetate versus oral estradiol for relief of vasomotor menopausal symptoms, *Climacteric*, 6(2):118-27.
- AYTON, R.A., DARLING, G.M., MURKIES, A.L. et al. (1996). A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose oestradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine oestrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy, *Br J Obstet Gynaecol*, 103(4):351-8.
- BACHMANN, G., NOTELOVİTZ, M., NACHTİGALL, L. et al. (1997). A comparative study of a low-dose estradiol vaginal ring and conjugated estrogen cream for postmenopausal urogenital atrophy, *Primary Care Update for Ob/Gyns*, 4(3):109-115.
- BARRETT-CONNOR, E., HENDRIX, S., ETTİNGER, B. (2002). **Best Clinical Practices from the International Paper on Women's Health and Menopause: A Comprehensive Approach**, National Heart, Lung, and Blood Institute Office of Research on Women's Health National Institutes of Health and Giovanni Lorenzini medical Science Foundation. United State of America. 12 Mayıs 2008'de alınmıştır, web üzerinde [http://www.nhlbi.nih.gov/health/heart/other/wm\\_menop.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/heart/other/wm_menop.pdf).
- BECH, P., MUNK-JENSEN, N., OBEL, E. et al. (1998). Combined versus sequential hormonal replacement therapy: A double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures, *Psychother Psychosom*, 67(4-5):259-65.
- CELENTANO E, GALASSO R, BERRINO F et al. (2003). Correlates of age at natural menopause in the cohorts of EPIC-Italy, *Tumori*, 89(6): 608-614.
- DERMAN, R.J., DAWOOD, M.Y., STONE, S. (1995). Quality of life during sequential hormone replacement therapy a placebocontrolled study, *Int J Fertil Menopausal Stud*, 40(2):73-8.
- HAYS J, OCKENE J, BRUNNER R et al. (2003). Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life, *N Engl J Med*, 348(19):1839-54.
- HOTUN, N. **Bir kilometre Taşı, Menopoz**, Çevik Matbaacılık, İstanbul 1998.

- HILDITCH, J.R., LEWIS, J., ROSS, A.H. et al. (1996). A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17betacombined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women, *Maturitas*, 24(3):177-84.
- KARLBERG, J., MATTSSON, L.A., WIKLUND, I. (1995). A quality of life perspective on who benefits from estradiol replacement therapy, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 74(5):367-72.
- KHOO, S.K., COGLAN, M., BATTISTUTTA, D. et al. (1998). Hormonal treatment and psychological function during the menopausal transition: an evaluation of the effects of conjugated estrogens/cyclic medroxyprogesterone acetate, *Climacteric*, 1(1):55-62.
- MACLENNAN A. H., BROADBENT J. L., LESTER S. ve ark. (2004). Oral Oestrogen and Combined Oestrogen/Progestogen Therapy Versus Placebo for Hot Flushes, *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 9, 1-109.
- NELSON, HD. (2004). Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review, *JAMA*, 291(13):1610-20.
- PURDIE, D.W., EMPSON, J.A.C., CRICHTON, C. et al. (1995). Hormone replacement therapy, sleep quality and psychological wellbeing, *Br J Obstet Gynaecol*, 102(9):735-39.
- SHULMAN, L.P., YANKOV, V., UHL, K. (2002). Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17beta-estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: the results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials, *Menopause*, 9(3):195-207.
- SKARSGARD, C., BERG, G.E., EKBLAD, S. et al. (2000). Effects of estrogen therapy on well-being in postmenopausal women without vasomotor complaints, *Maturitas*, 36(2):123-30.
- SOARES CN, ALMEIDA OP, JOFFE H et al. (2001). Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Arch Gen Psychiatry*, 58(6):529-34.
- SPEROFF, L. (2003). Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms, *Obstet Gynecol*, 102:823-34.
- STRICKLER, R., STOVALL, D.W., MERRITT, D. et al. (2000). Raloxifene and estrogen effects on quality of life in healthy postmenopausal women: a placebo-controlled randomized trial, *Obstet Gynaecol*, 96(3):359-65.
- TIRAŞ, B., KURDOĞLU, M. (2004). "Postmenopozal Hormon Replasman Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar", *Sted*, 13(9): 332-334.
- ÜNLÜER, E. (2005). Postmenopozal kadınlarda yılan otu tedavisinin vasküler elastisite, kan lipid profili ve vazomotor semptomlar üzerine etkilerinin araştırılması", Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- VOSS, S., QUAIL, D., DAWSON, A. et al. (2002). A randomised, doubleblind trial comparing raloxifene HCl and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on compliance and quality of life, *BJOG*, 109(8):874-85.
- WIKLUND, I., KARLBERG, J., MATTSSON, L.A. (1993). Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study, *Am J Obstet Gynecol*, 168:824-30.
- YÜCESOY, İ., ÇAKIROĞLU, Y. **Menopoz ve Postmenopoz. Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji**, Ed: ÇİÇEK N., MÜNGAN T., Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2007.

