

# Postmenopozal Hastalarda Hormon Tedavisi ve Diğer Antirezorbtif Ajanların Kullanım Yaygınlığı ve Etkilerinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF THE EFFECTS AND UTILIZATION INCIDENCE OF HORMONAL TREATMENT AND OTHER ANTIRESORPTIVE AGENTS IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS

Funda GÖDE, Erbil DOĞAN, Bahadır SAATLI, Cemal POSACI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Amaç:** Bu çalışmada amaç kliniğimize başvuran menopoz hastalarının hormon tedavisi ve diğer antirezorbtif ajanları kullanım yaygınlığını araştırmaktır. Ayrıca hastaların kemik mineral yoğunlukları ve mamografi bulguları da değerlendirilmiştir.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışma, Şubat-Aralık 2005 tarihleri arasında başvuran menopoz hastalarının dosyaları taranarak yapılan retrospektif bir araştırmadır. Hastaların demografik özellikleri, kemik mineral yoğunluğu ve dansiteleri, aldıkları tedaviler ve mamografileri incelenmiştir. İstatistiksel analizde t-test, tek yön ANOVA ve çift değişken korelasyon analizi kullanılmıştır ( $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir).

**Bulgular:** 334 hastanın 61'inde (%18,3) osteoporoz saptanmıştır. Bu hastaların 17'si (%27,8) sadece hormon tedavisi, 15'i (%24,5) diğer antirezorbtifleri, 10 (%16,3)'ü iki tedaviyi birlikte kullanmakta, 19 hasta (%31,1) ise hiç birini kullanmamaktaydı. Hastaların 135'i (%40) hormon tedavisi almaktaydı. Bu hastaların 108'inde (%80) osteoporoz saptanmadı. Hormon tedavisi ve/veya diğer antiosteoporotik ajanları alan hastaların kemik mineral yoğunlukları (L 1-L4 ve femoral t-skorları) arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Hormon tedavisi alanlar ve almayanlar arasında mamografik bulgular açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Kliniğimizde hormon tedavisi tercih edilen hasta grubunun büyük bir kısmını osteoporozu olmayan hastalar oluşturmaktadır. Osteoporozu olanlarda ise hormon tedavisi veya diğer antirezorbtifler hastanın kliniğine göre benzer oranda tercih edilmektedir. Hormon tedavisi almış olmanın mamografik bulgulara etkisi saptanmamıştır.

**Anahtar sözcükler:** Osteoporoz, menopoz, hormon tedavisi, antirezorbtif tedavi

### SUMMARY

**Objective:** The aim of the study is to investigate the utilization incidence of hormonal therapy and other antiresorptive agents in postmenopausal patients appealed to our clinics. Bone mineral density and mammographic findings were also evaluated.

**Material and method:** This study is a retrospective analysis of records of patients who were admitted to menopause outpatient clinic during February-December 2005. Demographic features, bone mineral densitometers, mammographies and prescribed medications were evaluated. One-way ANOVA, t-test, bivariate correlation analysis were used for statistical analysis ( $p < 0.05$  was accepted as statistically significant).

### Funda GÖDE

Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD  
35340 Inciraltı, İZMİR

Tel: (232) 4123101

GSM: (505) 6715579

e-posta: [funda.gode@gmail.com](mailto:funda.gode@gmail.com)

### ÖZET

taking other antiresorbitive agents, 10 (%16.3) both and 19(%31.1) none of them. 135(%40) of patients were receiving hormone treatment. Osteoporosis was not detected in 108(%80) of these patients. There was not any statistically significant bone mineral density differences (L1-L4 and femoral t-scores) between the groups of hormonal therapy and other antiresorbitive agents ( $p>0.05$ ). Hormone therapy, does not seem to affect the mammographic findings ( $p>0.005$ ).

**Conclusion:** In our clinic, osteoporosis was not determined in most of the patients in hormonal treatment group. Hormonal treatment or other antirezorbtive agents were preferred similarly according to clinical findings in osteoporotic group. It was not detected any effect of hormonal treatment on mammographic findings.

**Key words:** Menopause, osteoporosis, hormone treatment and antiresorptive treatment

**Results:** Osteoporosis was detected in 61 (%18.3) of total 334 patients. 17 (%27.8) of these patients were taking only hormonal therapy, 15 (%24.5) of them were

Menopoz sonrası yaş grubundaki kadınların sayısının son yüzyılda 3 kat artış göstermesi, hem klinisyenlerin bu hastaları daha sık olarak değerlendirmesi sonucunu getirmiş, hem de bu hasta grubuna yapılan yatırımların artmasına neden olmuştur. Menopoz belli bir yaşa gelmiş her kadının yaşayacağı fizyolojik bir süreçtir. Bu grup hastalar, gerek menopozda özgü hormonal değişiklikler, gerekse ortalama yaş grubu ve çevresel faktörler nedeniyle birçok semptom ve hastalık ile karşı karşıya kalmakta ve birçok hastalık açısından düzenli olarak tetkik edilmek durumunda kalmaktadırlar. Menopoz sürecindeki kadınlarda en sık olarak karşılaşılan yakınmalar arasında vazomotor instabiliteye bağlı ateş basması ve terleme, atrofik değişikliklere bağlı olarak vajinal kuruluk, disparoni, disüri, tekrarlayan sistit ve uretrit atakları ve uzun dönem östrojen eksikliğine bağlı olarak da osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar bulunmaktadır (1).

Menopozal dönemde kemik dansitesindeki düşme, östrojen eksikliğinin bir sonucudur ve hormon tedavisinin kemik mineral yoğunluğunun (KMY) korunmasındaki etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2). Son yıllarda yayınlanan Women's Health Initiative (WHI) gibi klinik çalışmalarda hormon tedavisinin (HT) postmenopozal kalça ve bel bölgesi kırıklarında anlamlı azalmaya yol açtığı saptanmıştır (3). Bununla beraber bu çalışmada, HT'nin kırık sayısının azalması gibi yararlarının yanında, özellikle kardiyovasküler ve venöz tromboembolik olay ve meme kanseri sıklığında artmaya neden olduğu gösterilmiş ve özellikle bu etkinin uzun dönem kullanım ile arttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre bu çalışmada HT'nin sadece menopoz semptomlarının giderilmesi için kullanılması ve kullanım süresinin 4 yıldan kısa tutulması önerilmiştir. Bu görüş başka profesyonel çalışmalarca da desteklenmiştir (3,4). Sık kullanılan başka bir HT ajanı da tibolondur. Ya-

pılan çalışmalarda tibolon da menopozal semptomların tedavisinde ve kemik kaybını önlemede etkin bulunmuştur (5,6). Osteoporoz tedavisinde HT dışında, raloksifen, bifosfonatlar, kalsiyum, D vitamini ve kalsitonin gibi pek çok alternatif antirezorbtif ilaç mevcuttur. Raloksifen bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür ve kemik döngüsüne etkisi östrojenle benzer bulunmuştur (7). Raloksifenin vertebra kırıklarını azaltmada etkin olduğu saptanmıştır (8). Bifosfonat grubu ilaçlar osteoklast apoptozisini hızlandırarak kemik rezorbsiyonunu engellemektedir. Yapılan klinik çalışmalarda alendronat'ın 3-4 yıllık kullanımını takiben total kemik kırık riskinin %30, vertebral kırık riskinin ise %50 oranında azaldığı saptanmıştır (9,10). Risedronatın da alendronat kadar kemik koruyucu etkisi olduğu ve daha kolay tolere edilebildiği gösterilmiştir (11). Osteoporozdan korunmada pozitif kalsiyum balansı esastır. Menopozla birlikte hem östrojenin azalmasına bağlı olarak hem de biyolojik olarak aktif vitamin D'nin azalmasına bağlı olarak kalsiyum emilimi azalmaktadır. Bu nedenle östrojen almayan hastalara, günlük minimum 1000 mg kalsiyum desteği, diyetle ek olarak verilmelidir (12). Yapılan bir çalışmada, postmenopozal osteoporozu olan hastalarda D vitamini desteği ile vertebral kırık riskinin 3 kat azaldığı saptanmıştır (13). Yaşa bağlı olarak vücutta hem aktif D vitamini sentezi azalmakta hem de intestinal absorpsiyon azalmaktadır. Günümüzde 70 yaş üstü bayanlarda günlük 800 U, erken postmenopozal hastalarda ise günlük 400 U D vitamini desteği önerilmektedir (1). Kalsitonin kemik rezorbsiyonunu engelleyerek plazma kalsiyumunu düzenler. Yapılan çalışmalarda intranasal salmon kalsitonin (200 IU/gün) uygulaması ile kemik dansitesinin artırılabilirliği gösterilmiştir (14). Fakat yapılan 5 yıllık bir randomize çalışmada spinal kırıkları azaltmada östrojen, alendronate ve raloksifen kadar etkin

bulunmamıştır ve kalça kırıklarına etkisi saptanmamıştır (15). Strontium ranelate da yakın zamanda kullanıma girmiş bir ilaçtır. Hem osteoblast oluşumunu arttırarak kemik yapımında artışa, hem de osteoklast farklılaşmasını azaltarak kemik rezorbsiyonda azalmaya neden olmaktadır (16). Osteoporozdan korunmada farmakolojik tedavi yanında yaşam şekli de önemli rol oynamaktadır. Düzenli egzersiz yapma, sigara, kahve ve alkol tüketimini azaltma da önerilmektedir (17,18).

Meme kanseri günümüzde ortalama her sekiz kadından birinde görülmektedir. 40 yaşına gelmiş her kadına yıllık mamografi önerilmektedir (1). HT ve meme Ca ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda günümüzde ortak görüş HT'nin meme kanserini az da olsa arttırdığı yönündedir (1,19).

Kliniğimizde menopoz hastalarına bireysel yaklaşım tercih edilmektedir. Menopozla bağlı ateş basması, terleme, vajinal kuruluk gibi şikayetleri şiddetli olan hastalara herhangi bir kontraendikasyon yoksa HT önerilmektedir. Fakat bu tedavi 5 yıla sınırlı tutulmaktadır. Menopozal semptomları fazla olmayan fakat osteoporozu olan hastalara ilk planda antirezorbtif ajanlar verilmektedir. Her hastaya günlük kalsiyum ve D vitamini alımı, egzersiz ve dengeli beslenme önerilmektedir.

Bu çalışmanın amacı menopoz polikliniğimizde 2005 yılında tetkik ve tedavi edilen hastaların demografik özelliklerini çıkarmak, tedavi tercihlerimizi belirlemek ve bunların sonuçlarını karşılaştırmaktır. Çalışmada HT alan hastaların almayanların mamografileri BIRADS sınıflamasına göre karşılaştırılmıştır. Ayrıca HT ve antirezorbtif ajan kullanan hastaların kemik dansitometrelerine bakılarak tedavi farklılıkları değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Menopoz Polikliniğine Şubat 2005 ve Aralık 2005 tarihleri arasında başvuran menopoz hastalarının dosyaları taranarak yapılan retrospektif bir araştırmadır. Çalışma için 1000'in üzerinde dosya taranmış 334 hastanın istenen verilerine ulaşılabilmektedir. Demografik parametre olarak hastanın yaşı, menopoz yaşı, menopoz süresi ve menopoz tipleri saptanmıştır. Menopoz tipi olarak cerrahi veya doğal menopoz olarak sınıflandırılmıştır.

Kemik mineral yoğunluğu ve dansitesi değerlendirmesi için hastaların Dual Enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) sonuçlarına bakılmıştır. DEXA sonuçlarından lomber1-lomber4 ve total femur t skorları kaydedilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına uygun olarak -1'den büyük değerler normal, -1 ve -2,5 arasındaki değerler osteopeni ve -2,5'un altındaki değerler de osteoporoz olarak kabul edilmiştir. Hastaların şimdiye kadar almış oldukları tüm antiosteoporotik ilaçlar ve tedavi süreleri de kaydedilmiştir. Hastaların en son yapılan mamografi sonuçlarına bakılmıştır. Mamografi değerlendirmesinde Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) sınıflaması kullanılmıştır:

BI-RADS 1: Normal mamografi,

BI-RADS 2: Benign bulgular,

BI-RADS 3: Büyük olasılıkla benign,

BI-RADS 4: Şüpheli anormallikler (biyopsi yapılması düşünülmelidir)

BI-RADS 5: Malign olma olasılığı çok yüksek lezyonlar (gerekli işlemler yapılmalıdır).

Ayrıca fibrokistik hastalık, dansite artışı, lipom, mikrokalsifikasyonlar, benign kistik lezyon, reaktif lenf nodları gibi spesifik bulgular da not edilmiştir. Meme kanseri olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların HT alıp almadıkları ve alma süreleri de belirlenmiştir. Hastaların verileri SPSS 15.0 programında analiz edilmiştir. Ortalamaların karşılaştırılmasında t-test ve tek yön ANOVA kullanılmıştır. Korelasyon için çift değişken korelasyon analizi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Toplamda 334 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı  $54,01 \pm 6,09$  olarak saptanmıştır. Hastaların yaşları 38 ile 78 arasında değişmektedir. Hastaların ortalama menopoz yaşı  $46,75 \pm 4,64$  (31-58) olarak saptanmıştır. Doğal menopoza giren 248 (%74,3) hastanın ortalama menopoza girme yaşı  $47,10 \pm 0,29$  (35-58), cerrahi menopoza giren 86 (%25,8) hastanın ortalama menopoza giriş yaşı  $45,73 \pm 0,508$  (31-56) olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Tüm hastaların ortalama menopoz süresi  $7,17 \pm 6,01$  yıl (1

- 37 yıl) olarak bulunmuştur.

Menopoz polikliniğimizde takip edilen hastaların 135'i (%40) hormon tedavisi almıştır (Tablo I). Bu hastaların 32'si (%9,6) tek başına östrojen preparatı, 72'si (%21,6) östrojen ve progesteron kombinasyonu, 31 (%9,3) hasta ise tibolon kullanmaktadır. HT alım şekli değerlendirildiğinde polikliniğimizde takip edilen hastaların büyük bölümü (116) oral HT almaktadır. Sadece 11 hasta transdermal HT kullanmaktaydı. Ortalama HT alım süresi  $39,06 \pm 30,97$  (1-156) ay olarak saptanmıştır. HT alan 135 hastanın 21'inin (%15) 5 yıldan uzun süre HT aldığı saptanmıştır. Hormon tedavisi alan hastalardan 10 tanesi standart doz (2mg) ve 94 tanesi de düşük dozda (1 mg) östrojen içeren hormon tedavisi almıştır.

Hastaların 61 (%18,3)'inde osteoporoz olduğu saptanmıştır. Bu hastaların 17'si (%27,8) sadece hormon tedavisi almakta, 15'i (%24,5) diğer antirezorbtifleri kullanmakta, 10'u (%16,3) iki tedaviyi birlikte kullanmakta, 19 hasta (%31,1) ise hiç birini kullanmamaktaydı. Osteoporozu olmayanların ise 108'i (%40) HT almaktadır. Osteoporozu olmayıp kırık riski olan 46 hasta (%17) ise antiosteoporotik (HT hariç) kullanmaktadır.

Tüm hastaların lumbar t skorları ortalaması  $-1,37$  ( $-4,20$  -  $+2,70$ ), total femur t skorları ortalaması  $-0,75$  ( $-3,90$  -  $+2,80$ ) olarak hesaplanmıştır. Hastaların yaşına göre lumbar ve femoral t-skoru değerleri karşılaştırıldığında, hem lumbar hem femoral t-skorları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,20$  ve  $r=-0,17$ ,  $p=0,01$ ). Menopoz süresi ile lumbar ve

femoral t-skorları karşılaştırıldığında da, yine her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,24$  ve  $r=-0,22$ ,  $p=0,01$ ). Hastaların 117'si (%35) kalsiyum desteği almaktadır. Kalsiyum desteği alan hastalar ile almayan hastalarda t- skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Ortalama kalsiyum desteği kullanma süresi  $38,96 \pm 33,68$  (3-156 ay) ay olarak saptanmıştır.

Hormon tedavisi almayan hastaların ortalama lumbar t-skorları  $-1,3$ , ortalama femoral t-skorları ise  $-0,67$ 'dir. Hormon tedavisi alan hastalarda ise bu değerler sırasıyla  $-1,47$  ve  $-0,84$  saptanmıştır. Bu iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Osteoporoz nedeniyle antiosteoporotik ajan alan hastalarımız değerlendirildiğinde takip edilen hastaların 71'i (%21,3) antiosteoporotik ajan kullanmaktadır (Tablo II). En sık kullanılan ajanlar bifosfonat grubu ilaçlar olarak belirlenmiştir. Antiosteoporotik ajan kullanan hastaların ortalama lumbar t-skorları  $-2,11 \pm 0,09$  ve kullanmayanların ise  $-1,17 \pm 0,07$  olarak saptanmıştır. Femoral t-skorları değerlendirildiğinde antiosteoporotik kullanmayan hastaların ortalaması  $-0,59 \pm 0,06$ , kullananların ortalaması ise  $-1,29 \pm 0,13$  olarak saptanmıştır. Antiosteoporotik ajan alan hastaların t-skorları almayan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. ( $p>0,05$ ). HT ve antiosteoporotik ajan tiplerine göre t-skorları Grafik 1 ve 2'de gösterilmiştir. Standart ve düşük doz östrojen içeren preparatlar kullanan hastalar arasında da t-skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

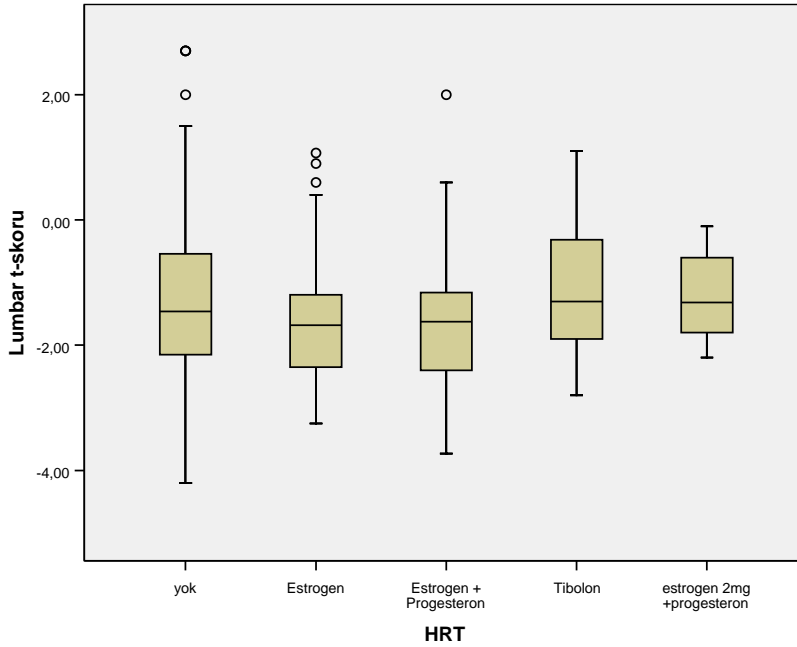
**Tablo I.** Osteoporotik olan ve olmayan hastalarda hormon kullanımı

Hormon Replasman Tedavisi	Osteoporozis		Toplam
	Yok	Var	
Almıyor	165	34	199
Alıyor			
Östrojen	24	8	32
Östrojen ve Progesteron	48	14	62
Tibolon	27	4	31
Östrojen (2mg) ve Progesteron	9	1	10
<b>Toplam</b>	<b>273</b>	<b>61</b>	<b>334</b>

**Tablo II.** Osteoporotik olan ve olmayan hastalarda antiosteoporotik ajan kullanımı

Antiosteoporotik	Osteoporozis	Toplam
------------------	--------------	--------

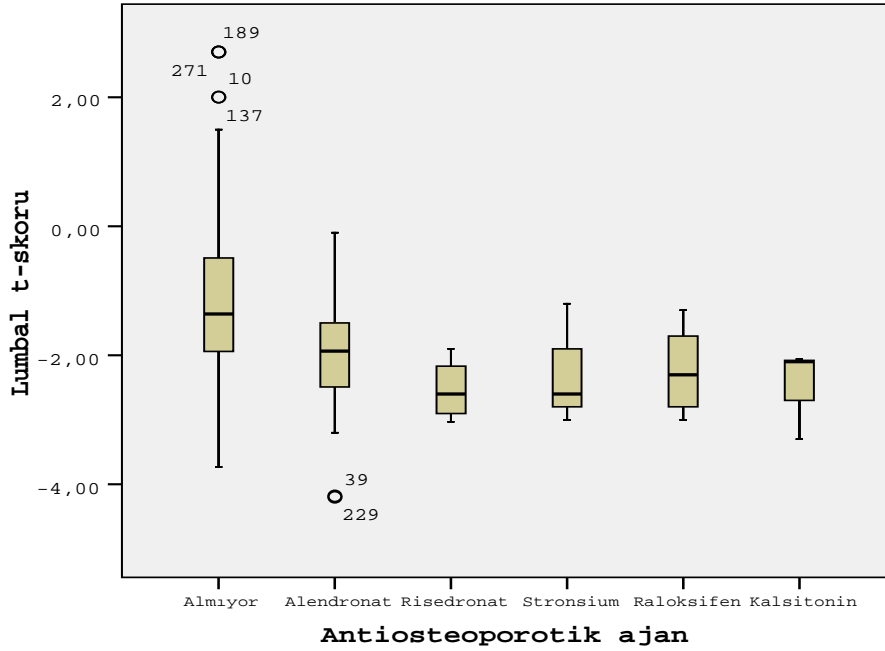
	Yok	Var	
Almıyor	227	36	263
Alıyor			
Alendronat	37	13	50
Risedronat	4	6	10
Stronsiyum	1	2	3
Raloksifen	3	2	5
Kalsitonin	1	2	3
<b>Toplam</b>	<b>273</b>	<b>61</b>	<b>334</b>



**Grafik 1.** HT tipine göre Lumbar t-skoru ortalamaları. Farklı hormon tedavisi alan hastaların lumbar t-skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Meme hastalığı açısından değerlendirildiğinde HT alan hastalarda almayan gruba göre anlamlı mamografik farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Mamografide BI-RADS 4 saptanan 3 hasta da hormon tedavisi almayan hastalardır. HT alım süresi, alım şekli ve HT tipleri değerlendirildiğinde

gruplar arasında mamografik bulgular açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Hormon tedavisi almayan grup ve hormon tedavisi alan grupta hormon tipine göre mamografik bulguların dağılımı Tablo III'te gösterilmiştir.



**Grafik 2.** Antiosteoporotik ajan tipine göre lumbar t-skoru ortalamaları. Farklı antiosteoporotik kullanan hastaların lumbar t-skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo III.** Hormon tedavisi alan ve almayan gruplarda hormon tipine göre mamografik bulguların dağılımı

Hormon Replasman	Mammografi Bulguları					Total
	BIRADS 0	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	
Almiyor	120	25	32	19	3	199
Alıyor						
Estrogen	17	4	6	5	0	32
Estrogen + Progesteron	32	7	16	7	0	62
Tibolon	20	2	4	5	0	31
Estrogen2mg + Progesteron	6	0	1	3	0	10
<b>Total</b>	<b>195</b>	<b>38</b>	<b>59</b>	<b>39</b>	<b>3</b>	<b>334</b>

## TARTIŞMA

Günümüzde menopoza ve sonuçlarıyla ilgili çalışmalar daha çok önem kazanmıştır. Postmenopozal kadınların sayısı her geçen gün artmakta, bu da klinisyenlerin perimenopozal ve postmenopozal yıllara verdiği önemi arttırmaktadır. Araştırmalar doğrultusunda da elimizdeki tedavi çeşitliliği artmakta ve klinisyenler artık menopoza döneminde hastalara değişik seçenekler sunabilmektedir.

Yapılan çeşitli çalışmalara göre ortalama menopoza yaşı 50-52 arasındadır (20). Bir çalışmada ortalama menopoza yaşı 51,3 olarak bulunmuş ve çevresel faktörlerden menopoza erkene alan tek neden olarak sigara bulunmuştur (20). Başka çalışmalarda ise menopoza yaşını düşürücü sosyoekonomik düzey, vejetaryen beslenme, oral kontraseptif kullanımı gibi başka faktörlerin de etkilediği saptanmıştır (21). Bizim çalışma grubundaki hastaların ortalama doğal menopoza yaşı diğer çalışmalardan farklı

olarak 47 olarak bulunmuştur. Fakat erken menopoz risk faktörleri eldeki verilerin yetersizliği nedeniyle dikkate alınmamıştır. Ayrıca bu konuyla ilgili yeterli istatistik veri olmamakla birlikte ülkemiz için menopoz yaşı 47 olarak belirtilmektedir (22). Türkiye’de menopoz yaşının belirlenmesinde daha geniş hasta populasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Osteoporoz düşük kemik kütlesi, kemik yapısının mikromimarisinin bozulması ve artmış kırık riski ile karakterizedir. Östrojen osteoblastik ve osteoklastik aktivite arasında bir denge kurarak, D vitamini aktivitesini artırarak kemik rezorbsiyonunu engellemektedir (23-25). Menopozun ilk 5 yılında östrojen kaybına bağlı olarak hızlı kemik kaybı olmaktadır (26). Yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalara göre postmenopozal kırık riski HT alımıyla anlamlı ölçüde azalmaktadır (27,28). Postmenopozal Estrogen/progestin Interventions (PEPI) çalışmasında HT’nin üçüncü yılında lomber kemikte %5, femurda da %2 oranında kemik yoğunluğunda artış saptanmıştır (2). Başka bir çalışmada da günlük 0,3 mg konjuge östrojen ve 1,5 mg medroksiprogesteron asetat kullanımı ile kemik yoğunluğunda artış saptanmıştır (29). Östrojenin koruyucu etkisi tedaviyi bırakmakla azalmakta ve takibeden 3-5 yıllık dönemde hızlı kemik kaybı olmaktadır (30). Fakat HT’nin kardiyovasküler olay ve meme kanseri riskini arttırması, antiosteoporotik amaçlı kullanımını sınırlamaktadır.

Çalışmamızda kliniğimize başvuran osteoporotik hastaların sadece %27’sinde, osteoporozu olmayan hastaların ise %40’ında hormon tedavisinin kullanıldığı gözlenmektedir. Bu da literatüre uygun olarak kliniğimizde hormon kullanımının antiosteoporotik olarak değil de daha çok menopoz semptomlarına yönelik olduğunu göstermektedir. Hormon tedavisi alan 135 hastanın 94 (%70)’ünün düşük doz, 10 (%7)’unun standart doz hormon tedavisi, 31 (%23)’inin ise tibolon kullanmakta olması da, artık düşük doz hormon tedavisinin benimsendiğini göstermektedir. Kliniğimizde standart doz hormon tedavisi menopoz semptomları düşük doz hormon tedavisi ile baskılanamayan hastalara önerilebilmektedir.

Çalışmamızda HT alan hastalarla almayan hastaların kemik dansitometreleri ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ortalama

KMY’lere bakıldığında HT alan ve almayan her iki hasta grubunun da KMY ortalamaları osteoporotik sınırlarda değildir Bu da hormon tedavisinin ilk planda bir antiosteoporotik olarak kullanılmadığını gösteren diğer bir bulgudur.

Ortalama KMY değerlerine bakıldığında HT dışında antiosteoporotik ilaç kullanan hastaların KMY’lerinin de daha düşük olduğu görülmektedir. Bu çalışma tek değerlere bakılarak yapıldığı ve senelere göre tedavi sonrası karşılaştırma yapılmadığı için mevcut tedaviyi alanların osteoporotik olması da beklenen bir durumdur. Kliniğimizde osteoporozu olan hastalarda ilk planda (%31) bifosfonat grubu ilaçların kullanıldığı saptanmıştır. Literatürde de osteoporotik hastalarda bifosfonatlar birinci sırada önerilmektedir (31).

Osteoporoz tedavisinde kemik yapımını gösteren serum osteokalsin, prokollajen I karboksiterminal propeptid (PICP) gibi ya da kemik yıkım hızını gösteren üriner pyridolin (PYR) ve N-Telopeptide (NTx) gibi çeşitli biyokimyasal belirteçler de yol gösterici olabilir Resorbsiyon belirteçlerindeki artış kemik yıkım hızında artış olduğunu göstermektedir. Klinik çalışmalarda osteoporoz tedavisine yanıtta bu belirteçlerin değerli olduğu saptanmıştır (32,33). Fakat bu belirteçlerin kullanımı rutin klinik pratikte uygulanması önerilmemektedir (31).

Kliniğimizde HT alan ve almayan gruplar arasında mamografik bulgular açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). BI-RADS 4 saptanan hastalardan (3 hasta) hiçbiri HT almamıştır. Yakın zamanda yapılan WHI gibi çalışmalarda uzun süreli HT kullanımıyla az da olsa meme kanseri riskinde artış olduğu saptanmıştır. Farklı HT alan hasta gruplarında mamografik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Yapılan çalışmalarda da hormon tedavisi alım yolunun meme kanseri riskini değiştirmediği saptanmıştır. Fakat HT’de progesteron komponenti farklılıklarının riski değiştirdiği saptanmıştır. Didrogesterone ya da progesteron içeren HT’lerinin diğerlerine göre daha az risk taşıdığı saptanmıştır (34). Kliniğimizde hiçbir hastaya mamografisi görülmeden HT başlanmamakta ve yıllık kontrollerde mamografi takibi yapılmaktadır. Şüpheli lezyon tespit edilenlerde HT kesilmekte ve daha ileri araştırmalar yapılmaktadır. Menapoz polikliniğimizde HT kullanımı 5 yıldan sonra hastalara göre

bireyselleştirilmektedir.

Sonuç olarak kliniğimizde hormon tedavisi daha çok osteoporozu olmayan ve menopozal yakınmaları olan hastalarda tercih edilmekte ve genellikle 4-5 yıllı sınırlı tutulmaktadır. Vazomotor yakınması olmayan osteoporoz hastalarında ise birinci seçenek genellikle bifosfonat grubu ilaçlardır. Kombine ilaç tedavileri ender hastalar dışında kullanılmamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility: 7<sup>nd</sup> eds, chapter, 2005; 16-18.
2. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions (PEPI) trial. JAMA 1996; 276:1389-1396.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321-333.
4. US Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002; 137: 834-839.
5. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: Results of two randomized double-blind, placebo-controlled, dose finding studies. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4717-4726.
6. Rymer J. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. Osteoporos Int 2001; 12: 478-483.
7. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Anoud C. A controlled trial of raloxifene HCl; impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. J Bone Miner Res 1996;11;835-842.
8. Shelly W, Draper MW, Krishnan V, Wong M, Jaffe RB. Selective Estrogen Receptor Modulators: An update on Recent Clinical Findings. Obstet Gynecol survey 2008; 63; 163-181.
9. Black DM, Cummings SR, Karpf DM et al. Fracture Intervention Trial Research Group, Randomized trial effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996; 348:1535-1541.
10. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C et al. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group, Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. New Eng J Med 1998; 338: 485-492.
11. Brown JP, Kendler DL, Mc Clung MR et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2002; 71: 103-111.
12. Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosekilde L. Calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis: the influence of dietary calcium and net absorbed calcium. J Bone Min Res 1990; 5: 939-946.
13. Tilyard MW, Spears GFS, Thompson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. New Eng J Med 1992; 326: 357-362.
14. Fioretti P, Gambacciani M, Taponeco F, Melis GB, Capelli N, Spinetti. Effects of continuous and cyclic nasal calcitonin administration in ovariectomized women. Maturitas 1992; 15: 225-232.
15. Chesnut CH, Silverman S, Adriano K et al. Randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000; 109: 267- 276.
16. Marie PJ, Hott M, Modrowski D et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen deficient rats. J Bone Miner Res 1993; 8: 607-615.
17. Chow RK, Harrison JE, Brown CF, Hajek V. Physical fitness effect on bone mass in postmenopausal women. Arch Phys Med Rehabil 1986; 67: 231- 234.
18. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. New Engl J Med 1994; 330: 430-431.
19. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. WHI Investigators, Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 289: 3243-3253.



20. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. Smoking and age at menopause. *Ann Intern Med* 1985; 103: 350-356.
21. Gold EB, Bromberger J, Crawford S et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153: 865-874.
22. Hassa H. Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler. *TJOD* 2004; 1: 39-50.
23. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Rec Prog Horm Res* 2002; 57: 385-409.
24. Liel Y, Kraus S, Levy J, Shany S. Evidence that estrogens modulate activity and increase the number of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in osteoblast-like cells (ROS 17/2.8). *Endocrinology* 1992; 130: 2597-2601.
25. Sirota J, Kröger H, Honkanen R et al. Factors affecting bone loss around menopause in women without HT: a prospective study. *Maturitas* 2003; 45: 159-167.
26. Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT et al. HT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998; 31: 45- 54.
27. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women- results of Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000; 36: 181-193.
28. Cauley J, Robbins J, Chen Z et al. Women's Health Initiative Investigators, Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 290:1729-1738.
29. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668-2676.
30. Lindsay R, MacLean A, Kraszewski A, Clark AC, Garwood J. Bone response to termination of estrogen treatment. *Lancet* 1978; 24: 1325-1327.
31. Brown JP, Josse RG. The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167: S1- 34.
32. Dogan E, Posaci C. Monitoring hormone replacement therapy by biochemical markers of bone metabolism in menopausal women. *Postgrad Med J* 2002; 78: 727-31.
33. Posaci C, Altunyurt S, Islekel H et al. The values of urinary NTx in postmenopausal women undergoing HRT; the role of additional alendronate therapy. *Maturitas* 2002; 42: 281- 286.
34. Fournier A, Berrino F, Chapelon FC. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103–111.