

MENOPOZAL DÖNEMDE SIK GÖRÜLEN SEMPTOMLAR, BULGULAR VE TEDAVİLERİ

Frequently observed signs and symptoms during menopause and their treatment modalities

Ercan M Aygen¹, Mustafa Başbuğ¹

Özet: Sözcük anlamı son adet olan menopozun nedeni vucuttaki östrojenin azalmasıdır. Östrojen eksikliği çeşitli nörojenik ve psikojenik semptomlara yol açmaktadır. Bu dönemde genitoüriner atrofiye bağlı değişimler, osteoporoz ve kardiyovasküler sisteme ilişkin bulgulara sık rastlanmaktadır. Postmenopozal süreçte görülen olumsuzlukları hormon replasman tedavisi ile azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak olasıdır.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, Östrojen replasman tedavisi

Summary: Menopause, the last menstruation, is the result of decreased estrogen production. Decreased estrogen production causes different neurogenic and psycogenic symptoms. During this period, variations related to the genitourinary atrophy, osteoporosis and signs related to the cardiovascular system are frequently observed. To decrease or totally eliminate undesired events observed during postmenopausal period is possible with hormone replacement therapy

Key Words: Estrogen replacement therapy, Menopause

Menopoz ovaryan aktivitenin kaybına bağlı menstruasyonun sürekli olarak kesilmesidir. Sözcük anlamı son adet demektir. Perimenopoz terimi menopoz öncesi ve sonrası dönemi içermektedir. Klimakteriyum ise ovulasyon fonksiyonunun ortadan kalktığı ve reproduktif durumdan postmenopozal döneme geçişi simgeleyen bir deyimdir. Menopoz öncesi birkaç yıl boyunca ovulasyon düzeni bozulduğu ve siklus sıklığı giderek azaldığı için fertilité düşer. Yurdumuzda menopoz yaşı 46.5 yıl olarak belirtilmektedir. Menopoz kadından kadına değişik şiddette olan nörojenik ve psikojenik semptomlar gösterir. (1). Genellikle bu belirtilerin şiddetinde kadının kişisel yapısı ve sosyokültürel düzeyinin de etkili olduğu kabul edilmektedir. Menopoza girme yaşı yüksek sosyoekonomik düzeye sahip kişilerde toplum ortalamasının birkaç yaş altında olmaktadır. Bu sigara içme alışkanlığına bağlıdır. İçilen sigara sayısı ve sigara içme süresine bağlı olarak menopoz yaşı etkilemekte ve aşağı çekilmektedir. Ayrıca zayıf kişilerde de meno-

poz yaşı toplum ortalamasının biraz altında izlenmektedir. Bu ise vücut yağ dağılımının menopoz yaşına etki ettiğini göstermektedir (2).

Menopozun nedeni vücudun yaşlanmasıyla beraber overlerin fonksiyonlarının kaybolması ve buna paralel olarak vucuttaki östrojenin azalmasıdır. Postmenopozal dönemde bütün semptomların temelinde östrojen eksikliğinin yattığı düşünülmektedir. Postmenopozal dönemde östrojen yetmezliğine bağlı semptom ve bulgular ortaya çıkış süresine göre 2 gruba ayrılır (1).

1. Erken semptom ve bulgular

2. Geç semptom ve bulgular

1. Erken semptom ve bulgular

a. Vazomotor semptom ve bulgular: Ateş basması, terleme, çarpıntı, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi.
b. Psikik semptom ve bulgular: İrritabilite, anksiyete, depresyon, uykusuzluk, iştah azalması, hafıza ve konsantrasyon kaybı, değişken ruh hali, libido kaybı.

c. Hedef dokularda östrojen eksikliğine bağlı semptom ve bulgular :Vajinal kuruluk, disparoni, atrofik vajinit, üretral sendrom, ciltte kuruluk, saç kuruluğu ve dökülmesi, tırnaklarda kırılma

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ/
Kadın Hastalıkları ve Doğum. Y.Doç.Dr.!

Geliş tarihi: 23 Temmuz 1996

2. Geç bulgular

- a. Osteoporoz
- b. Kardiyovasküler hastalık

Vasomotor semptom ve bulgular

Sıcak basması ve terleme postmenopozal dönem kadınında en sık görülen semptomlardır (1, 3). Bu semptomların çoğu menopozal dönemdeki ilk 5 yıl içerisinde görülmektedir (1, 3, 4). Ateş basması genellikle baş kısmından başlar ve vücudun diğer kısımlarına (göğüs, boyun ve daha sonra tüm vücuda) yayılır. Süresi kişiden kişiye değişiklik gösterir bir kaç dakikadan birkaç saate kadar uzayabilir (1, 3, 5, 6). Östrojen azalması ile ateş basmaları arasında korelasyon mevcuttur. Östrojen tedavisi ile semptomun kaybolması bu ilişkiyi destekler. Ayrıca oral yoldan verilen klonidin, bromokriptin ve naloksan bu semptomun azalmasında kısmen etkilidir. Ateş basması şikayetini azaltmak için verilen bir diğer tedavi şekli olan bellergal tedavisi plaseboya göre üstün bulunmamıştır. Dopamin antagonisti olan veraliprid, medroksiprogesteron asetat ve metil dopa da ateş basmasını engellemek için kullanılan diğer ajanlardır (1).

Atrofik değişiklikler

Üretra ve mesane trigonunun ürogenital sinüsten köken aldığı ve östrojen reseptörü içerdiği uzun zamandır bilinmektedir (3). Postmenopozal dönemde görülen genitouriner atrofi yaşam konforunu ve kapasitesini önemli derecede etkilemektedir (2, 7). Dizüriyle birlikte ortaya çıkabilen üretrit, sıkışma sonucu idrar kaçırma, sık idrara çıkma ilgili organlardaki epitel incelmeyeine bağlıdır (3). Bu dönemde sık görülen tekrarlayan üriner infeksiyonlar postmenopozal dönemde östrojen tedavisi ile düzelebilir (7). Ayrıca östrojen seviyesindeki düşme vajen elastikiyetinde azalmaya yol açmaktadır. Bu vajen boyunun kılcalmasına ve cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açar. Östrojen eksikliğine bağlı görülen vajinal pH değişiklikleri vajinal enfeksiyonların kolay yerleşmesine ve inatçı olmasına yol açmaktadır (3). Vajen ve idrar yollarında görülen atrofinin yanında servikste de atrofi görülebilir. Servikal glandlar atrofiye uğrar servikal mukus azalır. İnternal ve eksternal servikal os stenotik hale gelebilir. Skuamokolumnar bileşke servikal ka-

nala doğru geç eder. Bunların klinik önemi ise papanikolau testinde ve kolposkopik örneklemede materyal yetersizliğine yol açmasıdır.

Ayrıca epidermis ve dermiste atrofik değişiklikler de ortaya çıkmakta bu ise kendini cilt kuruluğu, tırnaklarda kolay kırılma saç kuruluğu ve saç dökülmesi ile göstermektedir (3).

Psşik değişiklikler

Postmenopozal dönemde görülen belirgin problemler arasında yorgunluk, sinirlilik, baş ağrısı, uykusuzluk, depresyon, irritabilite, baş dönmesi vardır. Bu dönemde mental fonksiyonlarda değişiklik olduğuna dair görüşler destek bulunmamıştır (2, 8). Hormon replasman tedavisi östrojen eksikliğine bağlı ortaya çıkan minör psikiyatrik problemlerde ve uykunun kalitesinde (uykuya dalış süresini azaltarak ve REM uykusunun süresini uzatarak) iyileşmeye yol açar (9,10).

Osteoporoz

Östrojen böbreklerde 1-alfa hidroksilasyon aşamasında etki ederek vitamin D sentezini hızlandırır ve dolayısıyla barsaktan kalsiyum emilimini artırır. Ayrıca kemik dokusunda parathormon (PTH)'a karşı direnç oluşturarak serum PTH düzeyini artırır. Artan PTH böbrekten kalsiyum emilimini artırarak 1-alfa hidroksilasyon aşamasında etki ederek vitamin D sentezini hızlandırır.

Prostaglandinler özellikle E serisi (PGE2) serisi prostoglandinler kemik formasyonunun ve rezorbsiyonunun lokal düzenleyicilerindedir, Düzeyleri artınca yapım ve sürati artar. Postmenopozal dönemde kullanılan östrojenler PGE2 sentezini azaltarak turn over düzeyinin yavaşlamasına yol açarlar.

Ayrıca östrojenler kemik rezorbsiyonunun potansiyel uyarıcıları olan tümör nekrozis faktör ve interlökin-I gibi sitokinlerin sentezini azaltarak kemik rezorbsiyonunun azalmasına yol açar (11).

Menopozda östrojen azlığına bağlı olarak yukarıda sayılan mekanizmalar işlemeyeceği için kemiklerde osteoporotik değişiklikler ortaya çıkar. Osteo-

poroz, organizmada birçok kırık tipine eşlik eder. Ençok birlikte olduğu kırık tipi el bileği, kalça ve vertebra kırıklarıdır (11). Osteoporoz sadece Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 20 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir (2). Maksimal kemik kütlesi oluşumu 35 yaş civarında gerçekleşmektedir. Bu yaştan sonra kemik kütlesi her iki cinstede azalmalar göstermektedir (4). Organizmada iskelet kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere iki tip kemik bulunmaktadır. Trabeküler kemik spinal kolonun kemiğidir ve birim hacim başına fazla yüzey alanına sahiptir.

Kemikte rezorpsiyon ve formasyon biraradadır. Kırk yaşından sonra rezorpsiyon hızı formasyon hızını %0.5 oranında geçer. Menopozdan sonra bu artar ve %1-1.5 oranına çıkar. Artış 80 yaşına kadar menopozla bağlı kemik kaybının toplam olarak trabeküler kemikte % 50, kortikal kemikte ise % 30 olmasına neden olur (12,13). Tedavi görmeyen postmenopozal kadında 75 yaş civarında toplam boyda 6-9 cm'lik kısalma ve dorsal kifozda artış gözlenir. Bir çok hastada bu dönemde görülen osteoporozun genellikle semptomu yoktur. Bazı durumlarda ise sırt ağrısından şikayet edilir. Sırt ağrısının akut olarak başlaması, keskin ve epizotik olması vertebra kırıklarını düşündürmelidir. Bu yaşlarda tüketilecek alkol, sigara ve kafeinin osteoporozu artırıcı etkisi bilinmeli ve verilen ilaçlarda doz artırımı buna göre ayarlanmalıdır (2).

Menopoz döneminde verilecek hormon replasman tedavisinin (HRT) 65 yaş üzerinde bile faydalı olabileceği gösterilmiştir (2). Hiç östrojen tedavisi kullanmayan kadınlarda HRT'nin hangi yaşta başlanırsa başlansın osteoporoz riskini azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte kırıklara karşı koruyuculuk yaşla birlikte azalmaktadır. Bu yüzden 75 yaşından sonra kırık riskinin azaltılması için uzun süreli ve devamlı östrojen tedavisi gerekir (14). Çalışmalar 0.625 mgr'lık konjuge östrojen veya 50 mikrogramlık transdermal östrojen dozunun kemik yoğunluğunu korumada gerekli doz olduğunu göstermiştir (2). Östrojen dozunun artışı osteoporozla karşı koruyuculuğu artırır. Östrojene eklenecek kalsiyum miktarı osteoporozun önlenmesinde önemlidir. Diyetle yeterli kalsiyum aldığı düşünülen kişilerde eklenecek kalsiyum miktarı 500-800 mg civarında, gıdayla yetersiz kalsiyum

alan kadınlarda ise eklenecek miktar 1000-1500 mg elementer kalsiyum civarında olmalıdır.

Progestasyonel ajanlar ise kemik rezorbsiyonunda azalmaya yol açarlar. Ancak bu etki kortikal kemiklerde sınırlı kaldığı için sadece östrojen verilen hastalara rezorbsiyon azalması için progesteron verilmaz.

D vitamininin tedaviye eklenmesi tartışmalıdır. Sadece eksikliği olabilecek bireyler ile 70 yaşını aşmış kimselerde D vitamininin tedaviye eklenmesi osteoporozla bağlı kırık hızında azalmaya yol açar (12).

Kemik rezorbsiyonunu engelleyen ve hormon tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılan kalsitonin erken menopozal dönemde 100IU'lik dozda enjekte edilmesi ise östrojenle aynı oranda koruma sağlamaktadır (15).

Etidronat disodyum, osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik rezorbsiyonunu azaltan oral bir bifosfonat bileşimidir. İki hafta süreyle günde 400 mg etidronat ve ardından 12 hafta süreyle sadece günde 1500 mg kalsiyum verilen osteoporozlu postmenopozal kadınlarda vertebral kemik içeriğinde belirgin bir artma ve kırık oranında belirgin bir azalma gözlenmiştir (1,12,15).

Florid'de osteoporoz tedavisi için kullanılan ilaçlardır. Yan etki oranı %40 dolayındadır. Özellikle gastrointestinal sistemde irritasyon, periferik ağrı sendromu, aseptik tendon nekrozu gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkar. Yan etkisini azaltmak için sodyummonofloro fosfat, kalsiyum monoflorofosfat gibi yeni formları kullanıma girmiştir. Ancak bu ajanların yan etkilerinin yine de yüksek oluşu nedeniyle tek başına postmenopozal osteoporoz profilaksisinde yerleri yoktur (16).

Yaşam biçimi de osteoporoz gelişimi üzerinde etkilidir. Haftada 3 gün 30'ar dakikalık orta yoğunlukta fiziksel aktivite kemik mineral içeriğini artırır. Sigara içme ise artmış osteoporoz riskiyle birlikte. Sigara içimi düşük kan östrojen düzeylerine yol açarak postmenopozal dönemde uygulanacak HRT'nin amacına ulaşmasını etkilemekte ve gerekli faydayı sağlamak için daha yüksek doz

hormon tedavisi gerektirmektedir.

Kardiyovasküler Değişiklikler

Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri:

- * Östrojen lipid profiline etki ederek yüksek dansiteli lipoprotein düzeyini %16-18 oranında artırırken düşük dansiteli lipoprotein düzeyini %15-19 oranında düşürür
- * Arterler üzerine doğrudan ateroskleroza önleyici etkisi vardır.
- * Nitrik oksit ve prostosiklin gibi vazodilatatör ve antiagregan faktörlerin etkisini artırır.
- * Kalp üzerinde doğrudan inotropik etkisi vardır.
- * İnsülin rezistansını engelleyerek kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olan bozulmuş glukoz toleransını düzeltici rol oynar.
- * Lipoprotein oksidasyonunu inhibe eder
- * Hepatik Lipaz aktivitesinin artırır
- * Kolesterolün dokuda kullanımını artırır
- * Endotelin-1 düzeyini artırır
- * Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) düzeylerini artırır
- * Fibrinojen ve Faktör VII düzeyini artırır (2).

Östrojenin günümüzde en çok kabul edilen ve araştırılan etkisi lipidler üzerine olan olumlu etkisidir. Lipidler kanda serbest bulunabildikleri gibi lipoproteinlerle de taşınabilirler. Lipoproteinler kolesterol esterleri, serbest kolesterol, trigliseritler, fosfolipitler ve proteinlerin bir araya gelmesinden oluşurlar. Yoğunluklarına göre düşük dansiteli (LDL-low density lipoproteins), çok düşük dansiteli (VLDL-very low density lipoproteins), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-high density lipoproteins) ve orta dereceli dansiteli lipoprotein (IDL-intermediate density lipoproteins) olarak sınıflandırılır.

Lipoproteinler ve ateroskleroz arasındaki ilişki şu şekilde gösterilir.

Östrojen kullanmış kadınlarda genel mortalitedeki yaklaşık %75 oranındaki düşme kalp hastalığına karşı korunmaya bağlıdır. Bu korunma kısmen östrojenin lipoprotein düzeyleri üzerine olan farmakolojik etkilerine bağlıdır.

Aterojenik indeks olarak ta bilinen LDL-K/HDL-K oranı lipidlere bağımlı koroner arter hastalığı riskini saptamada iyi bir belirteçdir. HRT'de amaçlardan birisi bu oranı düşürmektir ve bu oran östrojen replasman tedavisi ile düşmektedir (2, 17). Östrojen tedavisinin lipid profili üzerindeki etkisi kadınlar östrojen kullanmaya devam ettikleri sürece devam etmektedir.

Östrojenin diğer etkisi de yaşlanmayla birlikte santral vücut yağının artma eğilimine engel olmasıdır. Bu etki abdominal yağlılık, hormonlar, insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve aterojenik lipid profili arasındaki etkileşimleri engelleyebilir. Oral östrojen alan postmenopozal kadınlar, daha düşük açlık insülin düzeylerine ve glukozu karşı daha küçük insülin cevabına sahiptirler (2). Östrojenin oral yol dışında uygulamasının insülin metabolizmasına etkisi azdır.

HRT sırasında östrojene eklenen progesteronun androjenik etkisi olduğu için yukarıda sözü edilen yararlı etkilerde azalma meydana gelmektedir. Örneğin tek başına verildiğinde HDL'yi düşürür, LDL'yi artırır. Bu ise HRT'nin amacına ters düşmektedir. Bu yüzden HRT'ne eklenecek progesteron dozunun kardiyovasküler yararlı etkileri azaltmayacak aynı zamanda endometriyumu koruyacak minimum dozda olmasına dikkat etmekte yarar vardır, östrojen replasman tedavisine eklenecek progesteron düşük dozda ve devamlı verilmelidir. Çünkü düşük dozda siklik verilen progesteron endometriyumu yeterince koruyamaz (2).

VLDL → IDL → LDL → Pozitif etki → Ateroskleroz ← Negatif etki ← HDL3 ← HDL

Hipertansiyon

Hipertansiyon hem kardiyovasküler mortalite açısından bir risk faktörüdür hem de yaşlı insanlarda yaygın bir problemdir. Bu nedenle hipertansiyonla postmenopozal tedavi için verilen dozların arasında hiçbir bağlantının olmadığı bilimesi gerekir. Bu durum hem tansiyonu normal olanlar hemde yük-

sek olanlar için aynıdır. Oral kullanımlarda karaciğerdeki ilk geçiş etkisinden dolayı renin substrat düzeylerini yükseltmesine rağmen sadece idiosenkrozik etkiye bağlı ani tansiyon yükselmeleri haricinde östrojen tedavisi ile hipertansiyon arasında bir ilişkinin varlığı açık olarak gösterilememiştir. Tedavide dikkat edilmesi gereken özel bir nokta yoktur.

KAYNAKLAR

1. Atasü T, Şahmay S. *Jinekoloji (Birinci baskı). Ünlü bilimsel yayınları, İstanbul 1996, pp 635-48.*
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (Fifth edition). Williams and Wilkins, Baltimore 1994, pp 583-651.*
3. Fournet N, Judd HL. *Menopause overview. In: Wallach EE, Zacur HA (eds), Reproductive Medicine and Surgery. Mosby, Missouri 1995, pp 691-981.*
4. Hammond JB: *Climacteric. In: Scott James R, DiSaia Philip J, Hammond Charles B, Spellacy William N (eds), Danfort's obstetrics and gynecology (7nd edition). J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1994, pp 771-90.*
5. McKinlay SM, Bigano NL, McKinlay JB. *Smoking and age at menopause. Ann Intern Med 1985 ;103:350-57.*
6. Oldenhave A, Jaszmann LJB, Haspels AA, Everaerd WTAM. *Impact of climacteric on wellbeing. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168:772-89.*
7. Raz R, Stamm WE. *A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. New Engl J Med 1993; 329:753-67.*
8. Ditkof EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. *Estrogen improves psychological function asymptomatic postmenopausal women. Obstet Gynecol 78; 991- 1191.*
9. Schiff I, Regestein Q, Tulchinsky D, Ryan KJ. *Effect of estrogen on sleep and psychological state of hypogonadal women. JAMA 1979; 242: 2405-26.*
10. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson L-A. *Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 824-36.*
11. Adashi EY. *The Climacteric Ovary; An Androgenic-producing Gland. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds), Reproductive endocrinology surgery, and technology. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996, pp 1745-1756.*
12. Lindsay R. *Prevention and treatment of osteoporosis. Lancet 1993; 341: 797-809.*
13. Ettinger B. *Prevention of osteoporosis: treatment of estradiol deficiency. Obstet Gynecol 1988; 72: 125-135.*
14. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. *The minimum effective dose of estrogen for postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol 1984; 63 :759-768.*
15. MacIntyre I, Stevenson JC, White Head MI, Wimalawansa SJ, Banks LM, Healy MJ. *Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. Lancet 1988; 1: 900-908.*
16. Ertüngenalp E, Seyisoğlu H. *Klimakterium ve hormon replasman tedavisi. In: Ertüngenalp E (ed), Reprodüktif endokrinoloji ve infertilite. Meta Basım yayım , İstanbul 1995, pp 115-121.*
17. Sonnendecker EWW, Polakow ES, Benade AJS, Simchowit E. *Serum lipoprotein effect of conjugated estrogen and a sequential conjugated estrogen-medrogestone regimen in hysterectomized postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:1128-34.*