

Estrogen ve Menopoz: Estrogen Tedavisinin Etkileri

Estrogen and Menopause: The Effects of Estrogen Replacement Therapy

Dr. Mehmet Zeki TANER^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Mehmet Zeki TANER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
ANKARA
mztaner@yahoo.com

ÖZET Beklenen yaşam süresinin uzması ile menopozda geçen yaşam süresi hayatın 1/3 ünü oluşturmaya başladı. Estrogenin bir çok sistemik etkisi vardır: deri, kemik, kalp damar sistemi, beyin, metabolik ve özellikle genitouriner sistem. Genel olarak estrogen mitotik ve trofik etkilidir. Menopozdaki estrogen yoksunluğu, yaşlanma sürecini hızlandırabilir ve bir çok yakınmalara sebep olabilir. Estrogen replasmanı bu yoksunluk semptomlarını giderebilir, ancak bir çok sistemik hatta genital traktta yan etkileri olabilir. Genel anlamda estrogen kadını hayat kalitesine olumlu katkı sağlar. Fakat yan etkileri nedeni ile kullanım endikasyonu menopozal semptomların tedavisidir. Kalp damar hasssotalıklarının önlenmesi geçmişte olduğu gibi kullanım endikasyonu olarak kabul edilmemektedir. Estrogen preparatı önermeden önce hastanın konrendike durumlar bakımından iyi değerlendirilmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Menopoz; estrogen replasman tedavisi; yan etkiler

ABSTRACT With the lengthening of the life expectation, the postmenopausal population is increasing and the life spent in postmenopausal years is about 1/3 of life. Estrogen has a lot of systemic effects; on skin, bone, cardiovascular system, brain, metabolic and almost all organ systems and tissues, especially on genitourinary. Generally has trophic and mitotic effect on tissues. Deprivation of estrogen in menopausal state potentiate aging proces, and cause some complaints. Substitution of estrogen can ameliorate almost all this abstience symptomatology, but has some side effects to other organ systems beside of genital tract, sometimes to genital tract organs also. Estrogen improve life quality of the women. Because fear of some side effects it's endication restricted to only vazomotor symptomatology of menopoz. Cardiovascular protection can not be as indication for estrogen replacement therapy. Before prescribing of estrogen preparation, patient should aveluated carefully systemically.

Key Words: Menopause; estrogen replacement therapy; adverse effects

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S88-S97

A- ESTROGENİN ETKİLERİ VE KADIN YAŞAMI DÖNEMLERİNİN HORMONAL ÖZELLİKLERİ

Menopoz; doğal, cerrahi, kemoterapötik ajanlar veya radyasyon etkisi ile adetlerin kalıcı kesilmesi olarak tanımlanmaktadır. Doğal menopoz, fizyolojik veya patolojik bir neden olmadan son adetın üzerinden 12 ay geçmesidir. Tanımdan anlaşılacağı gibi doğal menopoz retrospektif olarak tanımlanmaktadır.

Menopozun en belirgin hormonal değişikliği over fonksiyonlarının tükenmesi ile estrogen hormonu yoksunluğudur. Estrogen menopoz ilişkisi ve estrogen te-

davisinin etkilerine geçmeden önce estrogenin fizyolojik etkilerini gözden geçirmekte yarar vardır.

Estrogen primer hedef dokusu genital organlar olmakla beraber, tüm vücutta dağılımı ve tipleri farklı olan ve aracılığı ile etki ettiği reseptörleri aracılığı ile birçok dokuda etkisini gösterir. Bu reseptörlerin cinsine ve konsantrasyonuna göre değişik dokularda estrogen farklı potente etki gösterir. Bu reseptörler alfa ve beta reseptörleri olarak tanımlanır. Vücuttaki dağılımları ve aralarındaki yapısal farklılıklara göre farklı etkiye aracılık ederler.¹

Estrojenin temel etkisi, cinsel organlar ve diğer dokularda hücre proliferasyonu ve büyümeye neden olmasıdır. Organ ve dokulardaki etkilerini kısaca gözden geçirelim:

Uterus ve Dış Genital Organlara Olan Etkileri: Menarşta estrogen düzeylerinin artması ile kadın seks organları çocukluk çağının bir kaç katı büyüyerek erişkin düzeyine ulaşırlar. Over, tubalar, uterus ve vagen bir kaç kat büyür. Dış genital organlardan mons pubiste yağ depolanması artar, labia major ve minor büyür. Vagen epitelinin narin kuboidal formdan daha dirençli stratifiye epitele dönüşür. Estrogen etkisi ile endometriumda endometrial stroma ve gland yapısında oluşabilecek gebeliğe hazırlık amacı ile proliferasyon olur.

Tuba Uterinalardaki Estrogen Etkileri: Mukozada proliferasyon, siliyal epitel miktarı ve uterusu doğru olan aktivitesinde artışa neden olur.

Memedeki Etkileri: Erkek ve kadında primordial meme aynıdır. Uygun hormonal uyarı ile meme süt üretecek duruma gelir. Estrogen, memede stromal doku gelişimi, memede yağ birikimi ve duktus sisteminin gelişimini uyarır. Estrogen etkisi ile lobül ve alveollerde bir miktar gelişme olur, fakat esas etki progesteron ve prolaktine bağlı olur. Özet olarak estrogen meme ve süt organı gelişimini uyarır, erişkin meme görünümünden sorumludur, ancak süt veren yapıya dönüştürmeye tek başına yetmez.

İskelet Sistemine Etkileri: Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik büyümesini uyarır. Pubertede uzun kemiklerde epifizin birleşmesini, kapanmasını sağlar. Menopozdan sonra estrogen yokluğunda, osteoklastik aktivite artmakta, kemik matriks azalmakta ve kalsiyum ve fosfatın kemiğe depolanması azalmaktadır.

Protein Depolanmasına Etkisi: Toplam vücut proteini miktarında hafif artışa neden olur, bu etki estrogenin genital organlar, kemik ve diğer bazı organlara büyümeyi uyarıcı etkisi ile olur.

Metabolizma ve Yağ Depolanmasına Etkisi: Metabolizma hızı hafif artış gösterir. Deri altı yağ dokusunda artışa neden olur. Bu nedenle kadında cilt altı yağ dokusu erkektekinden fazladır. Estrogen etkisi ile, meme ve deri altı dışında kalça ve uylukta yağ birikimine neden olur, bu şekilde klasik kadın görünümü oluşur.

Deri etkileri: Derinin yumuşak, düzgün ve kalın olmasını sağlar. Damarlanmayı arttırdığı için erkeğe göre daha sıcaktır ve kesildiğinde daha fazla kanar.

Elektrolit Dengesi: Adrenokortikotrop hormonlara benzerliği vardır. Böbrek tübüllerinde aldosteron ve diğer adrenokortikotropinler gibi sodyum ve su tutucu etki göstermektedir. Bu etki zayıf olmakla beraber gebelikte aşırı miktarda estrogen üretimi nedeni ile önem kazanır.²

Beyin ve Damarlarına Etkisi: Beyin damarlarının düz kas ve endotel tabakasında estrogen reseptörleri bulunmaktadır. Endojen veya eksojen kronik estrogen etkisinde kalan dişi ratlarda alfa estrogen reseptör miktarı daha fazladır. Estrogen etkisinde kalanlarda beyin damarları daha geniştir. Bu etki endotelial nitrik oksit sentetaz, siklooksijenaz ve prostasiklin sentaz enzimlerini arttırarak nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatatör faktörlerin üretimindeki artış ile olmaktadır.

Beyin mitokondrilerindeki estrogen reseptörleri reaktif oksijen radikalleri ve H₂O₂'yi azaltırken enerji ve mitokondrial protein üretimini arttırmaktadır. Beyinde antiinflamatuvar etki ile serebrovasküler hastalıkların sıklık ve şiddetini azaltmaktadır. Beyindeki disfonksiyon, inme, beyin travması, ödem ve demansa (Alzheimer hastalığı) neden olur.³

Kalp Damar Sistemine Etkisi: Kalp ve damar kas tabakası ve endotelinde estrogen reseptörleri bulunmakta ve önemli etkiler yapmaktadır.

YAŞLANMA MENOPOZ İLİŞKİSİ

Yaşlanma için farklı tanımlar yapılmıştır. Bilinen bir hastalık olmadan, zamanla yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olarak tanımlanmıştır.⁴

Endokrin fonksiyon kaybının vurgulandığı bir başka tanımda, yaşlılık; internal hormon salgılayan, özellikle tiroid, gonadlar ve böbrek üstü bezinin dejenerasyonuna bağlı olan kronik bir hastalık olarak görülmektedir.⁵

Menopozda belirgin hormonal değişim ve buna bağlı olarak organizmada değişimler yaşandığı için menopoz yaşlanma ile eşdeğer ve menopoz tedavisi yaşlan-

manın durdurulması veya geri döndürülmesi gibi algılanmıştır.

KADIN YAŞLANMASINDA HORMONLAR VE MENOPOZ

Kadında yaşlanmanın farklı yanları vardır. Bu farkları oluşturan en önemli faktör, üretkenlik anlamındaki yaşlanmasıdır. Kadında üretkenlik anlamında yaşlanma diğer doku ve organ yaşlanmasından tamamen farklıdır. Genel anlamda yaşlanma yukarıda ifade edilen genel kurallar çerçevesinde gerçekleşirken üretkenlik yaşlanması, kadında doğumdan önce başlar. Gebeliğin 20. haftasına kadar hızlı mitozla artan overlerdeki oositler, bu haftadan sonra daha doğmadan önce gittikçe azalmaya ve 7-8 milyondan doğumda 1-2 milyona gerilerler.^{6,7}

Kadının reproduktif yaşlanması iki nedenle önemlidir: 1) Doğurganlığın kaybı demektir. Bu kayıp aslında overlerdeki foliküllerin tamamen tükendiği menopoza döneminden yıllar önce, otuzlu yaşlarda başlamaktadır 2) Sağlık problemleri riskinin arttığı menopozun başlamasıdır. Bunların başında kalp damar hastalıkları ve osteoporoz gelmektedir. Diğer memelilerden farklı olarak insanlarda kadın yaşamının 1/3 kısmını menopoza döneminde geçirmesi, beklenen yaşam süresinin uzaması bu döneme ilgiyi daha çok arttırmıştır. Ve 20. yüzyılın son çeyreği ile 21. yüzyılda kadın sağlığı ve antiaging deyince ilk akla gelen menopoza ve sorunlarıdır.⁸

Overde Yaşlanma: Doğurganlık menopozla beraber sona erer gibi görülsün ve genel olarak halk arasında öyle bilinsün de aslında daha erken, otuzlu yaşlarda doğurganlık potansiyeli gittikçe azalıyor. Kırk bir yaşlarında yaklaşık olarak sifıra yakındır.⁹

MENOPOZDA OLAN DEĞİŞİKLİKLER

Kadın yaşamında STRAW grubu (The Stages of Reproductive Aging Workshop) tarafından üç dönem tanımlanmaktadır: Bunlar, reproduktif dönem, menopozal geçiş dönemi ve postmenopozal dönem. Reproduktif dönem, menarştan menopozal geçiş dönemine kadar olan süreyi kapsar ve hormonal yoksunluk olmayan dönemdir. Menopozal geçiş dönemi, adetlerin düzenlendiği siklus sürelerinin uzadığı ve FSH'nın arttığı ve son adet ile sonlanan bir dönemdir. Son adetle başlayan ve adetlerinin tamamen bittiği, estrogen yoksunluğunun yaşandığı dönem postmenopozal dönemdir.

Evreleme Sistemi

Kadın üreme aksı hipotalamus-hipofiz-over ve periferik mülleryen dokulardan oluşmaktadır. Kadın üreme sistemi diğer organ sistemlerinden çok önceleri fonksiyonunu yitirmektedir. Üreme sistemi yaşlanmasının temel overlerde oositin kalmamasıdır. Kadın, doğumda belli bir sayıda mayoz bölünmenin profaz I safhasında duraklayan oositlere sahiptir. Sabit bir hızla tanımlanmamış yaşlanma, overdeki bu oositlerin ovulasyon veya atrezi ile kaybıdır. Menopoz yaşının geniş bir yaş aralığında olması overdeki rezerv oosit miktarının değişken olması veya oosit kaybı hızının değişkenliğinden kaynaklanmaktadır. Reproduktif yaşlanma intrauterin başlayıp devam eden ve menopoz ile sonlanan bir olay değil bir süreçtir. Sonunu tanımlamak başlangıcını tanımlamaktan daha kolaydır. Takvim yaşı üretkenlik anlamında yaşlanmayı tanımlamada iyi bir indikatör değildir. Üretkenlik yaşlanması belirtileri ırk, etnik yapı, kültür, coğrafik bölge, ekonomik durumdan etkilenmektedir.¹⁰

Yukarıda görüldüğü gibi kadında reproduktif yaşlanma karmaşık birçok hormonal etkileşim ve değişimin yaşandığı, tartışmaların çok olduğu bir konudur. Bilimsel araştırma ve tanımlamalarda ortak bir dil oluşturmak amacı ile temel olarak adet düzeni ve hormon değişimine dayanan sınıflama geliştirilmiştir. Bu amaçla 23-24 Temmuz, 2001'de Park City, Utah'ta konu ile ilgili 27 bilimadamı ASRM (Amerikan Üreme Tıbbi Derneği), NIA (Milli Yaşlanma Enstitüsü), NICHD (Milli Çocuk Sağlığı İnsan Gelişimi Enstitüsü), NAMS ve (Kuzey Amerika Menopoz Derneği) desteği ile Üretkenlik Evreleme Çalıştayı (The Stages of Reproductive Aging Workshop) düzenlenmiştir. Çalıştayda kadında reproduktif yaşlanma dönemlerini net sınırlar ile tanımlanmak amaçlanmıştır. Son adet tarihi referans alınarak kadının siklus düzenindeki değişiklikler ve FSH düzeyi evrelemenin temel dayanak noktalarını oluşturmaktadır.^{4,5}

Menstruel siklus, endokrin ve biyokimyasal faktörler, fertilité, diğer organ sistemlerindeki belirti ve bulgular uterus ve over anatomisi dikkate alınarak geliştirilen yaşlanma sınıflamasının her evresi süresi ve yaş grubu değişkenlik gösterir.

Ancak bütün kadınlar bu grafikteki yaşlanma patternine tam uymayabilirler. Sağlıklı kadınların büyük bir kısmı bu evreleri sıra ile takip ederken bazıları evreler arası gidip gelebilirler veya iki evreyi birden atlayabilirler.

Ancak bütün kadınlar bu grafikteki yaşlanma patternine tam uymayabilirler. Sağlıklı kadınların büyük bir kısmı bu evreleri sıra ile takip ederken bazıları evreler arası gidip gelebilirler veya iki evreyi birden atlayabilirler.

Menopoz son belirgin evredir, menopoz öncesi 5 evre, menopoz sonrası 2 evre olmak üzere. Evre -5 -3 üretkenlik dönemini, -2 -1 menopozal geçişi, Evre 1 ve 2 postmenopozal döneme denk gelmektedir (Şekil 1).

		SON ADET						
Evreler:	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminoloji	Üretkenlik			Menopozal geçiş		Postmenopoz		
	Erken	Pik	Geç	Erken	Geç*	Erken*	Geç	
Evrenin süresi	Değişken			Değişken		a	b	Hayatın Sonuna Kadar
	Değişken			Değişken		1 yıl	4 yıl	Hayatın Sonuna Kadar
Adet düzeni	Değişken Düzenli	Düzenli		Değişken siklus uzunluğu (Normalden >7günden Uzun)	≥2 siklus atlaması ve amenore (≥ 60gün)	Amenore 12 ay	Yok	
Endokrin	Normal FSH		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH		

***Vazomotor semptomların hakim olduğu evreler. ↑ artmış**

ŞEKİL 1: Reprodüktif evreleme sistemi.¹⁰

Hormonal Değişiklikler

Yaşlanma ile hormonların, sentez, etkinlik ve klirensinde birçok değişiklik olmaktadır. Özellikle salınımdaki düzenli ritmin yerini kaotik dalgalanmalar almaktadır. Reseptör ve reseptör sonrası etki mekanizmalarında azalma ile birleşince hormonal etki, iyice azalmaktadır.

Hormonal üretim ve salınımdaki azalma ve yetersizlik yaşlanma ile o kadar özdeşleştirildi ki, 1910 yılında Arnold Lorand tarafından ileri yaş: özellikle kanalı olmayan tiroid, adrenal ve gonadların dejenerasyonuna bağlı kronik bir hastalık olarak tanımlanmıştır.¹¹ Bu düşüncelerden hareketle azalan hormonların yerine konması ile yaşlanma sürecini yavaşlatacağı ileri sürülmüştür.

Hiptalamo-Hipofizer- Ovarian Akstaki Değişiklikler

Normal menstruel siklus değişimi düzenli sıklık karakter gösterir. Geç üretkenlik dönemi ve erken menopoza geçişte kadın düzenli adet görmesine rağmen FSH düzeyi ve siklus uzunluğunda değişiklik olur, bunun ilk işareti erken foliküler fazda FSH'nın yükselmesidir.

Bu geçiş sikluslarında; LH, estradiol ve progesteronda değişiklik olmadan genellikle kadının 39-43 yaşlarında gerçekleşir. **FSH'daki bu değişiklik, menopoz**

geçiş dönemi için güvenilir bir belirteç olarak kullanılacak kadar her kadında ve aynı kadının her menstruel siklusunda aynı şekilde tutarlı değildir.

Erken foliküler faz FSH artışına, foliküler faz kısalığı ve folikül gelişiminde hızlanma, siklus süresinde kısalma eşlik eder.¹²

İnhibin A ve B, overden salgılanan ve FSH sentez ve salınımını düzenleyen peptid hormonlardır. İnhibin B normal adet gören genç kadınlarda, erken foliküler fazda yükselir ve düşer, İnhibin A ise, erken foliküler fazda düşüktür, ovulasyon zamanı yükselir, orta luteal fazda pik değerine ulaşır. Bu özellikleri ile İnhibin B'nin küçük foliküllerden İnhibin A'nin ise dominant folikülden kaynaklandığı düşünülür. İnhibin A değizmezken İnhibin B'deki erken foliküler fazda menopozal geçişteki düşüş İnhibin B'nin FSH düzeyini ayarlayan temel anahtar olduğunu düşündürmektedir. İnhibin B'deki düşüş overdeki folikül havuzunun azaldığını göstermektedir.

Menopozal geçiş döneminde, overde düşük folikül sayısı ve androstenedion düzeyine rağmen estradiol düzeyinin yüksek olmasından artmış aromataz aktivitesi sorumludur. İnhibin A'nın etkisi gösterilememiştir.

Yaşla, overin androjen salgısı, estradiol düzeyi değişmeden genç ve orta yaş adet gören kadınlarda azalmaktadır.

Menopozal geçiş döneminde artan FSH ile beraber adet düzensizlikleri görülür, bir adet atlanabilir veya 60 günden kısa amenore dönemleri görülür. Geç üretkenlik ve erken menopozal geçiş döneminde birçok kadında siklus uzunluğu 21-35 gün arasında kalmaktadır. Süresi biraz kısalabilir veya uzayabilir. Geç menopozal döneminde ise adet döneminde daha sık adet düzensizliği görülür, 2-3 siklus atlanır, amenore periyotları 60 gün ve daha fazla olabilir. Genellikle son adetten 3-5 yıl önce siklus uzunlukları daha uzun ve değişken olmaktadır.¹²

HPO aksta seks steroidleri gonadotropinler arası geri bildirim mekanizmasında geç menopozal geçişte defekt görülmektedir.^{13,14}

Overdeki Değişiklikler

Menopoz overde foliküller tükenince gerçekleşir. Yukarıda açıldığı gibi doğumda kadın yaşamında sahip olacağı tüm folikül sermayesi ile doğar, daha sonra yeni bir folikül gelişimi olmaz, bu foliküller çocukluk, gebelik ve overde ovulasyonu baskılayan doğum kontrol hapları kullanıldığında dahi bilinmeyen bir mekanizma ile devam eder. Bu foliküllerin %99'dan fazlası olgun hale gelmeden apoptozis ile siklusun erken döneminde henüz FSH düşükken atreziye uğramakta, gelişen kohorta katılmamaktadır.¹⁵

Overdeki folikül sayısının azalması ile beraber toplam over hacmi de azalmaktadır.

Menstrual Döngü

Menarştan sonra siklusların düzenli hale gelmesi yılları alabilir. Bundan sonra sikluslar 21-35 günde bir olmaya başlar. Evre -5 ile -3 arasında keskin bir sınır yoktur, yıllar içinde fertilitide artma ve azalma gösterir. Evre -2 de (erken menopozal geçiş dönemi) adetler hâlâ düzenlidir, fakat süre 7 gün ve daha fazladır (örneğin siklus uzunluğu 31 değil 24 gündür). Evre I (geç menopozal geçiş) iki veya daha fazla adet atlanır, en az bir siklus süresi, 60 gün ve daha fazladır.

Deri Değişiklikleri: Menopozun deriye olumsuz etkileri ilk kez 1940'larda, osteoporotik kırığı olanlarda daha sık deri değişikliği olması ifade edilerek tanımlanmıştır.¹⁶ Vücudumuzun en büyük organı olan deri, diğer dokular gibi yaşla beraber dejeneratif değişiklikler gösterir. Dış yüzeyimizi kapladığı için oluşan

yaşlanmanın en dikkat çekici değişiklikleri deride görülür ve sağlığı ciddi anlamda etkileyen birçok diğer iç organ değişikliklerinden daha çok önemsenir.

Deri yaşlanması, genetik ve hormonal olarak belirlenen intrinsek ve beslenme, nikotin, alkol, ilaçlar gibi yaşam alışkanlıkları ve özellikle ultraviyole ışınları ile belirlenen ekstrinsek faktörler ile belirlenir. Dış etkenler ile oluşan yaşlanmadan %80 güneş ışığı sorumludur.¹⁷ Ultraviyole etkisi ile deri elastisitesinde azalma, düzleşme, kuruluk, düzensiz pigmentasyon ve derin kırışıklıklar oluşur.¹⁸

Yaşla deri kollajen içeriği, tipi ve dağılımı değişmektedir. Kollajen içeriği yaşlanma ile azalır. Erişkinde deri kollajeni her yıl %1 kaybedilir, bu kayıp kadınlarda daha fazladır ve menopozdan sonra deri kollajen miktarının %30'u ilk 5 yıl içinde kaybedilir. Estrojen bu süreci tersine işletir ve deri kollajenini artırır. Ayrıca hyaluronik asit sentezi ve sıvı tutlumunu da arttırdığı için deri tonusunu artırır.¹⁹⁻²¹

Yaşla kollajen tipi dağılımı da değişir. Normalde Tip I kollajen erişkin derisinde bulunurken Tip III kollajen vücutta yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak fetal doku kollajenidir. Yaşla, toplam kollajen miktarı ve Tip III/Tip I oranı azalır.²² Yaşlanma ile stratum korneum çok fazla etkilenmez iken, epidermis ve dermis dermoepidermal bileşkenin düzleşmesi ile inceler.²³

Fibroblastların biosentetik kapasitesinde azalma, papiller dermiste ve elastik dokuda gittikçe kayıp olur.²⁴

MENOPOZAL GEÇİŞ SEMPTOMLARI

Kadınların bir kısmı geç üretkenlik (Evre III) çağında, vazomotor semptomlar, meme hassasiyeti, uykusuzluk, migren türü baş ağrısı ve menstruasyon öncesi disfori gibi değişik semptomlar yaşarlar.

Menopozal geçiş ve sonrasında genital sistemde atrofiye bağlı cinsel sorunlar yaşanabilir. Bütün kadınlarda semptomların sıklığı, şiddeti ve çeşitliliği aynı değildir. Bu semptomlar subjektif oldukları için ölçümlendirmek zordur. Etnik gruplar, kültür, sosyoekonomik grup ve iklimle göre değişkenlik gösterirler. Ayrıca menstruel siklus ve hormonal durum ile de bu semptomlar yakın ilişki göstermezler. Vazomotor semptomlar en sık ve belirgin olan semptomlardır. Evre -1 ve +1'de görülme sıklıkları artmaktadır.

VAZOMOTOR- VAGİNAL SEMPTOMLAR

Yapılan çalışmada menopozal geçiş döneminin kliniği incelenmiş ve bu dönemde vazomotor semptomlar, va-

ginal kuruluk ve uyku düzensizlikleri sorunlarının arttığı saptanmıştır.²⁵ Menopozal geçiş dönemine göre vazomotor semptomlar %10-40, uyku problemleri %30-40, vaginal kuruluk %10-20 arasında değişen sıklıkta görülmektedir. Geç menopozal geçiş ve postmenopozda semptomların şiddeti artmaktadır.

Estrogen düzeyi ve ateş basmaları arasında direkt korelasyon vardır. Estrogen düzeyi düştükçe şikayetler artar, estrogen tedavisi ateş basmalarını rahatlatır. Ateş basması olan ve olmayanlar arasında estrogen düzeyi bakımından fark saptanmaması kişisel cevap farklılığından kaynaklanmaktadır.^{26,27} Etnik farklılıklar uyku bozukluklarında etkindir.

Vajenin alkali pH'da olması vajinal kuruluk ve disparoni yakınmalarını artırır. Yüksek pH aynı zamanda üriner enfeksiyon ve vajinal atrofiye eşlik eder.

KALP DAMAR SİSTEMİ

Kalp hastalıkları kadın ölümlerinden birinci derecede sorumludur. Gerçekten premenopozal dönemde, erkeklerle ve postmenopozdaki kadınlara göre kalp hastalıklarının düşük olması estrogenin koruyucu etkisinden midir?. Örneğin menopozdan 5-8 yıl sonra kadınların yarısına yakınında kalp hastalıklarında önemli belirleyici olan karotid arter intima kalınlaşması saptanırken premenopozal kadınlarda bu oran %16 olarak saptanmıştır.²⁸ Yapılan metaanalizde kalp hastalıkları ve menopozal durum arasında ilişki göstermemiştir.²⁹ Hormonal olarak kalp hastalıkları riski ile ilişkili olan düşük estojenden çok düşük seks hormon bağlayan globin ile yüksek serbest androjen indeksidir. Yüksek tansiyon menopoz durumundan çok etnisite ile ilişkili bulunmuştur. Afrika, Amerika ve hispaniklerde, Çin, Japon ve Asyalılardan 2-3 kat yüksek bulunmuştur. Hemostatik parametreler, menopoz evresinden çok estrogen ve FSH'dan etilenmektedir. Düşük estrogen yüksek plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ve doku plazminojen aktivatörü, yüksek FSH yüksek PAI-1 ve faktör VII, düşük fibrinojen ve serum C-Reaktif proteine eşlik etmektedir. Androjen ile bazı fibrinolitik ve inflamatuvar belirteçler arasında güçlü bir beraberlik vardır. Orta yaş grubunda anovulasyon veya siklusların uzun olması, düşük estrogen ve progesteron kardiyovasküler hastalık riskini arttırmadığı, daha çok vücut kitle indeksini etkilediği saptanmıştır.³⁰

METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Kadın menopozal sürece girdikçe metabolik sendroma benzer yaşlanmanın getirdiği metabolik değişiklikler ya-

şamaktadır. Bu değişiklikler kalp damar hastalıkları riskini arttırmaktadır. Metabolik sendromun karakteristik özellikleri santral obezite, insulin direnci ve hipertansiyon en tipik özelliğidir. Birçok çalışma, artmış vücut kitle indeksi menopoz döneminden çok fizik aktivite ve yaşlanma ile ilişkili olduğunu göstermiştir.³¹

Daha önce birçok çalışmada bildirilen aksine, menopozal geçiş durumu ile tansiyon arteriyel, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve Hemoglobin A1 C arasında direkt ilişki yoktur. Kilo alımı ve obezite ile menopoz arasında az veya hiç korelasyon yoktur, esas arttırıcı faktör fizik aktivite ile engellenebilecek yaşlanmanın getirdiği değişikliklerdir. Menopozal geçiş dislipidemi ve insulin rezistansını artırarak kalp damar hastalıklarını arttırabilir.³¹

KEMİK DANSİTESİ

Kemik kaybı menopozdan yıllar önce premenopozdaki kadınlarda başlamaktadır. Estrojenin kemiğin korunmasında önemli rolü olduğu birçok çalışmada kesin olarak gösterilmiş olmasına rağmen, menopozal geçiş sırasında artan estrogene rağmen kemik dansitesindeki düşüşün, estrogen ve androjendeki düşüşten çok FSH artışı ve inhibin düşüşü ile ilgili olduğu gösterilmiştir.³²⁻³⁶ Sadece siklusun erken foliküler fazında değil tüm siklus boyu ölçülen düşük üriner konjuge estron ve artmış FSH'nın belirgin olarak düşük kemik dansitesine eşlik ettiği gösterilmiştir.³⁶

ZİHİNSEL FONKSİYONLAR VE ALZHEİMER'S HASTALIĞI

Son zamanlarda yapılan çalışmalar desteklemese de kesitsel birçok çalışma menopoza geçiş sırasında unutkanlıkta artış olduğunu göstermiştir. Postmenopozal yaş grubunda gonadotropinlerde artış ile Alzheimer riski arasında paralellik saptanmıştır. Bu konuda yoğun çalışmalar devam etmektedir.

DIĞER DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanmadan en çok etkilenen vücut fonksiyonları; işitme, özellikle yüksek tonlarda, yağ kas oranı %30'lara ulaşır, vücut sıvı oranı azalır, bu şekilde suda eriyen maddelerin emilimi azalır, tükürük ve vücut kayganlaştırıcı salgıları azalır, karaciğer ve böbrekler etkin çalışmalarını yitirirler, atık klirensi etkilenir, mide asit üretimi azalması ile sindirim zorlaşır, kas gücü ve koordinasyonu azalır, hareketlilik, fleksibilite, seks hormonları ve seküel fonksiyonda azalma olur, koku ve tat duyusu azalır.

Kalp ve akciğerdeki değişimlere bağlı olarak vücutta oksijen ve diğer besleyici maddelerin dağılımı azalır.

Sinir sistemi fonksiyonlarının azalması ile sinir iletimi yavaşlar, refleksler yavaşlar hafıza ve öğrenme yavaşlar, kemik dansitesi ve dayanıklılığı azalır, hormon düzeyleri düşer, özellikle tiroid ve seks hormonları etkilenir, görme azalır, makula degenerasyonu gelişebilir, deride Vit D üretimi azalır, protein formasyonu azalması ile kas kitlesi azalır kemik yapımı azalır osteoporoz gelişir.

B- ESTROGEN HORMONU TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

Premenopozal estrogen yoksunluğunun olmadığı üretkenlik döneminden sonra birçok sistemde değişiklik ve klinik yakınmalar başlamaktadır. Aşağıda estrogen tedavisinin bunlara etkisine kısaca değinilecektir. Birçok çalışmada hormon tedavisi/hormon replasman tedavisi kombine estrogen ve progesteron şeklinde kullanıldığından özel bir fark veya önemi olmadığı sürece genel olarak hormon tedavisi olarak değinilecektir. Etkilerin önemli bir kısmı estrogenlere aittir. Progesteronun farklı ve özellikli bir etkisi olduğu durumlar da ayrıca belirtilecektir.

GENİTAL SİSTEM

Histerektomi geçirmemiş olgularda tek başına estrogen kullanımı endometrial kanser riski nedeni ile söz konusu değildir. Kombine estrogen progesteron tedavisi veya histerektomili olgularda tek başına estrogen kullanımı genel olarak genital sistemde trofik etki yapar, mukozal hücre proliferasyonu, damarlanması ve nemlenmesini artırır. Proliferatif etki bazen potmenopozal kanamalara ve uterin girişimlere neden olabilir. Vaginal kuruluk, dispareni gibi şikayetler azalır.

DERİ

Erişkinde deri kollajeni her yıl %1 kaybedilir, bu kayıp kadınlarda daha fazladır ve menopoza sonra deri kollajen miktarının %30'u ilk 5 yıl içinde kaybedilir. Estrogen bu süreci tersine işletir ve deri kollajenini artırır. Ayrıca hyaluronik asit sentezi ve sıvı tutulumunu da artırdığı için deri tonusunu artırır.^{37,38}

Deride birçok hormon etkisini gösterir. Seks steroidleri derinin gelişimi ve yapısında temel etkiye sahiptir, yapısal bütünlüğü ve fonksiyonel kapasitesini koruması için belli bir seviyeye ihtiyaç vardır.³⁹

Estrogen ve diğer hormon reseptörleri keratinosit, fibroblast, yağ bezleri, kıl follikülleri, endokrin bezler ve damarlarda saptanmıştır. Reseptör konsantrasyonu bölgeye göre değişiklik gösterir, estrogen reseptörleri yüz

bölgesi derisinde pelvis ve meme bölgesinden daha fazla bulunur.⁴⁰

KALP DAMAR SİSTEMİ

Estrogenin kalp damar hastalıklarındaki olumlu ve mortalite düşürücü etkisi, lipid metabolizmasında yaptığı değişiklik, lökosit adezyon molekülleri ekspresyonu ve damar duvarında düz kas hücrelerinin migrasyonu etkisi ile olmaktadır. Endotelde NO üretimini artırarak ve kalsiyum homeostazisini değiştirerek vazodilatatör etki gösterir. Estrogen tedavisi, baroreseptör ve damar dolgunluk hassasiyetini arttırmaktadır. İstirahat ve fizyolojik stres durumlarında kan basıncı ve nabız sayısını düşürmektedir. Bu değişiklikler kalp damar hastalık riskinin belirgin azaldığını göstermektedir.^{41,42}

Ancak bu konuda tersi sonuçlar da vardır. Hormon tedavisi; ateş basmaları, uyku bozukluğu, vaginal kuruluk, dispareni etkili, ancak, mood değişikliği, baş ağrısı işeme sorunları ve kan basıncı üzerine etkisiz bulunmuştur.⁴³

Estrogenin kalp damar sistemine etkisi ile ilgili bu şekilde aksi literatür bilgisi fazlası ile vardır. Her argümanın haklı yönü vardır ve altta yatan bu farklılıkları açıklayan nedenler vardır. Geniş randomize klinik çalışmalar (HERS ve WHI) gözlemsel, genetik, küçük olgu serili klinik, hayvan ve izole hücre çalışmaları arasında birbirine aykırı sonuçlar ve yorumlar vardır. Bu kadar birbirine zıt sonuç ve yorumlar hormon replasmanı ve kalp damar sistemi etkileşimi hakkında yeteri kadar bilgiye sahip olmadığımızı gösterir. İnsan gözlemsel, hayvan deneysel çalışmaları ve izole hücre çalışmaları hormon replasman tedavisinin kalp damar sistemini hastalıklardan koruduğunu göstermektedir. WHI ve HERS (Women's Health Initiative Study and the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) çalışmaları bu görüşü tersine değiştirdi ve koruma bir yana, hormon replasman tedavisinin kalp damar hastalıkları riskini artırdığını göstermiştir.⁴⁴

Menopozla ilgili yapılan çalışmalar toplu olarak değerlendirildiğinde ayrı ayrı olarak değerlendirmeden farklı bir tablo görülür. Geniş toplum ve randomize çalışmalar dikkate alındığında 70 yaş ve altında ve menopoza gireli 20 yıldan kısa süre geçenlerde kombine hormon tedavisinin kalp damar hastalıkları olumlu veya olumsuz bir etkisi yoktur. Bu sonuç, 50-55 yaşlarında erken menopozda tedavi edilen daha genç kadınlar için de geçerlidir. Ancak 70 yaşından sonra ve menopoza gireli 20 yıldan fazla zaman geçen kadınlarda kombine hormon tedavisi kalp damar hastalıkları riskini arttırmaktadır.⁴⁵

Genel mortalite bilinmemekle beraber, ölüm riski artmamakta tersine genç kadınlarda azalmaktadır. Koroner kalp hastalığı riski sadece estrogen alanlarda artmamaktadır, hatta genç menopozdan sonraki ilk 10 yılda tedavi başlananlarda risk azalmaktadır.⁴⁶

Kullanım yolu çalışmalarındaki ters sonuçları açıklamada yararı olabilir; Estrogen oral kullanıldığında C-reaktif protein ve IL-6 düzeyini arttırmaktadır. CEE oral kullanıldığı ve estradiol insan ve deney hayvanlarında transdermal kullanıldığı için CEE ve estradiol çalışmalarını arasındaki fark verilme yolu ile ilgili olabilir.^{47,48}

Hormon tedavisi ile venöz tromboemboli riski artmaktadır. Transdermal estrogen venöz tromboemboli riskini azaltmaktadır. Trombotik mutasyonu veya vücut kitle indeksi yüksek olanlarda oral estrogenden kaçınılmalıdır.⁴⁹

LİPİD VE KARBONHİDRAT VE METABOLİZMASI

Over fonksiyonları kaybı metabolik sendrom benzeri bir tablo oluşturur. Bu tabloda lipid ve lipoproteinlerde, glukoz ve insulin metabolizmasında yağ dağılımında, koagülasyon ve fibrinolitikte olumsuz değişiklikler oluşur. Ürik asit miktarı artar ve endotel fonksiyonu bozulur.⁵⁰

Oral estrogen HDL kolesterol düzeyini artırırken, LDL ve total kolesterol düzeyini düşürdüğü klasik bilgilerimizdendir.^{51,52}

Kombine hormon replasmanı pankreastan insulin salınımı artırır, estrogen periferik duyarlılığı artırırken progesteron ise azaltmaktadır.^{53,54}

ÜRİNER SİSTEM

Uriner sistem estrogen reseptörleri bakımından zengindir ve birçok organda olduğu gibi özellikle alt üriner sistemde estrogenin önemli etkileri olmaktadır. Bu konuda da çelişkili sonuçlar vardır. Belki de çelişkiden çok açıklama gereksinimi vardır. Anatomik organik defektlere bağlı semptomlar haliyle cerrahi tedavi gerektirmektedir. Ancak mukozal atrofi ve iritasyon nedeni ile gelişen urgensi ve urge inkontinans semptomlarında yarar beklenilebilir.^{55,56}

Hormon replasmanı alan 60 yaşından genç kadınlarda daha az inkontinans görülmesi, menopozdan hemen sonra hormon replasmanına başlanmasının inkontinans önleme en azından geciktirmede yararlı olabileceği düşüncesini doğurdu.⁵⁷

KAS İSKELET SİSTEMİ

Hormon yoksunluğunda genel olarak sarkopeni gelişir bu özellikle erkeklerde daha belirgindir. Kadınlarda da menopozda beraber kas kitlesi bir miktar azalır, yerine koyma tedavisi diğer fizik, sosyal ve yaşam tarzı değişiklikleri ile korunabilmektedir. Estrogenin kalsiyum emilimi ve kullanımına önemli katkısı vardır. Menopozda olan ve estrogen almayan kadınlarda biyolojik aktif D vitamini azaldığı için günlük kalsiyum ihtiyaçları 1000 gramdan 1500 grama çıkmaktadır, artmaktadır.⁵⁸

Yaşlanma ile, hormon yetmezliğine bağlı olarak kemik mineral dansitesinde düşme olmaktadır. Estrogen kemikte vitamin D reseptörlerini arttırmaktadır.⁵⁹

MİZAÇ (MOOD) VE BEYİN FONKSİYONLARI

Uzun süre gonadal fonksiyon kaybından sonra estrogen veya estrogen-progesteron tedavisi hafızayı arttırmaktadır. Haftalık kullanım en az günlük kullanım kadar etkili bulundu. Bu sonuç yaşa bağlı beyin fonksiyonlarının korunması ve tedavisinde hormon replasmanının yeni olduğunu göstermektedir.⁶⁰

Tedavinin başladığı yaştan bağımsız olarak hormon tedavisi, meme kanseri riskini arttırmaktadır. Yaşlı kadınlarda inme riski artmaktadır, 60 yaşın altında risk bilinmemektedir.⁶¹

MEME

Endojen estrogen meme kanserinde suçlanmaktadır, ancak eksojen estrogenin etkisi net değildir.

Hormon replasmanının meme kanseri riski WHI çalışmasında konjuge estrogen ve progesteron kombinasyonu alanlarda arttığı gözlenmiştir.

Meme kanseri kombine tedavi alanların aksine sadece estrogen alanlarda ilk 5 yıllık izlemde artmamaktadır. Total mortalite genç kadınlarda azalabilir.^{62,63}

Kombine hormon replasmanı kullanıldığında meme kanseri riski net olarak artmaktadır, ancak tedavinin kesilmesinden kısa bir süre sonra normale dönmektedir. Tek başına estrogen kullanımı birçok çalışmada riski arttırmıyor görünse de zayıf bir ilişki vardır. ABD'de hormon replasman tedavisi azaldıktan sonra meme kanserinde belirgin bir azalma olmuştur, ancak bu azalma diğer ülkelerde bu kadar belirgin değildir.

D- SONUÇ VE ÖNERİLER

Estrogen hormonu genel anlamda proliferatif ve regeneratif etkileri vardır. Kadının hayat kalitesini arttırmaktadır. Cilt üzerine önemli etkileri vardır ve genç

görünümüne katkıları vardır. Ancak tedavi her zaman bireysel olarak düşünülmeli, bireylerin özelliklerine göre değişebilecek olumsuz etkileri olabilir. Her zaman yarar zarar faydası gözetilerek tedavi planlanmalıdır. Tedavi başladıktan sonra da kullanıcı aynı ilkeler ile izlenmeli ve değerlendirilmelidir, zaman içinde genel sağlık duru-

munda değişiklikler olabilir. Günümüzde ateş basması terleme gibi menopozal semptomların tedavisinde kullanım endikasyonu vardır. Kardiyoprotektif amaçlı kullanım endikasyonu yoktur. Kemik dansitesini koruyucu özelliği vardır. Ancak bu konuda başka alternatiflerin olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Moriarty K, Kim KH, Bender JR. Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling. *Endocrinology* 2006;147:5557-63.
- Guyton AC, Hall JE. *Female Physiology Before Pregnancy and the Female Hormones*. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p.1010-27.
- Duckles SP, Krause DN. Cerebrovascular effects of oestrogen: multiplicity of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:801-8.
- Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001;76:874-8.
- Morley JE. Hormones and the aging process. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(7 Suppl):S333-7.
- Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod* 1996;11:1484-6.
- Erickson GF. The Ovary: Basic Principles and Concepts A. *Physiology ANATOMY Morphology*. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology & Metabolism*. 4th ed. New York:McGraw-Hill; 2001. p.707-10.
- Bellino F. Female reproductive aging and menopause. In: Paola S. Timiras ed. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. 4th ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p.159-84.
- Broekmans FJ, Knauff EAH, Tevelde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing : current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:58-65.
- Soules MR, Sherman S, Parrot E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001;5: 874-8
- Morley JE. Hormones and the aging process. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(7 Suppl):S333-7.
- Ferrell RJ, O'Connor KA, Rodríguez G, Gorindo T, Holman DJ, Brindle E, et al. Monitoring reproductive aging in a 5-year prospective study: aggregate and individual changes in steroid hormones and menstrual cycle lengths with age. *Menopause* 2005;12:567-77.
- Wise PM, Kashon ML, Krajnak KM, Rosewell KL, Cai A, Scarbrough K, et al. Aging of the female reproductive system: a window into brain aging. *Recent Prog Horm Res* 1997;52:279-303.
- Yin W, Gore AC. Neuroendocrine control of reproductive aging: roles of GnRH neurons. *Reproduction* 2006;131:403-14.
- Tilly JL. Commuting the death sentence: how oocytes strive to survive. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:838-48.
- Albright F, Bloomberg E, Smith Ph. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1940: 55: 298-305.
- Gilchrest BA. Skin ageing and photoageing. An overview. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 510-13.
- Kligman LH, Kligman AM. The nature of photoaging: its prevention and repair. *Photodermatol* 1986;3:215-27.
- Shuster S, Black MM, McVitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol* 1975;93:639-43.
- Epstein EH Jr, Munderloh NH. Isolation and characterization of CNBr peptides of human (alpha 1 (III))3 collagen and tissue distribution of (alpha 1 (I))2 alpha 2 and (alpha 1 (III))3 collagens. *J Biol Chem* 1975;250:9304-12.
- Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res* 2000;54:230-42.
- Savvas M, Bishop J, Laurent G, Watson N, Studd J. Type III collagen content in the skin of postmenopausal women receiving oestradiol and testosterone implants. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:154-6.
- Gilchrest BA. Age-associated changes in the skin. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:139-43.
- Frances C, Robert L. Elastin and elastic fibers in normal and pathologic skin. *Int J Dermatol* 1984;23:166-79.
- Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:14-24.
- Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health* 2006;96:1226-35.
- Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004;291: 1610-20.
- Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke* 1998;29:1116-21.
- Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-79.
- The ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* 2006;12:483-497.
- Kolovou GD, Biliannou HG. Influence of aging and menopause on lipids and lipoproteins in women. *Angiology* 2008;59(2 Suppl):54S-7S.
- Sowers MR, Finkelstein JS, Ettinger B, Bondarenko I, Neer RM, Cauley JA, et al. The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN. *Osteoporos Int* 2003;14:44-52.
- Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:385-409.
- Sowers MR, Greendale GA, Bondarenko I, Finkelstein JS, Cauley JA, Neer RM, et al. Endogenous hormones and bone turnover markers in pre- and perimenopausal women: SWAN. *Osteoporos Int* 2003;14:191-7.
- Sowers MR, Jannausch M, McConnell D, Little R, Greendale GA, Finkelstein JS, et al. Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1261-7.

36. Grewal J, Sowers MR, Randolph JF Jr, Harlow SD, Lin X. Low bone mineral density in the early menopausal transition: role for ovulatory function. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3780-5.
37. Greendale GA, Hogan P, Shumaker S. Sexual functioning in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Women's Health* 1996; 5:445-58.
38. Shuster S, Black MM, McVitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol* 1975;93:639-43.
39. Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause : implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:371-8.
40. Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J. Hormone receptors in pubic skin of premenopausal and postmenopausal females. *Gynecol Obstet Invest* 1990;30:97-100.
41. Takashi S, Yasuhiro N, Takuya M, Hironobu S. Effects of steroid hormones on vascular functions. *Microsc Res Tech* 2003;60:76-84.
42. De Meersman RE, Zion AS, Giardina EG, Weir JP, Lieberman JS, Downey JA. Estrogen replacement, vascular distensibility, and blood pressures in postmenopausal women. *Am J Physiol* 1998;274(5 Pt 2):H1539-44.
43. Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, Tofteng CL, Sørensen OH, Eiken P, et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure-a randomised controlled study. *Maturitas* 2003;46:123-32.
44. Dubey RK, Imthurn B, Zacharia LC, Jackson EK. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: what went wrong and where do we go from here? *Hypertension* 2004;44:789-95.
45. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
46. Tannen RL, Weiner MG, Xie D, Barnhart K. Perspectives on hormone replacement therapy: the Women's Health Initiative and new observational studies sampling the overall population. *Fertil Steril* 2008;90:258-64.
47. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2470-8.
48. Decensi A, Omodei U, Robertson C, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Ramazzotto F, et al. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation* 2002;106:1224-8.
49. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-31.
50. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1997;11:341-55.
51. Lobo RA. Clinical review 27: Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:925-30.
52. Barrett-Connor E, Miller V. Estrogens, lipids, and heart disease. *Clin Geriatr Med* 1993;9:57-67.
53. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, Paoletti AM, Fioretti P, Melis GB. Effects of low doses of transdermal 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74: 1396-400.
54. Spellacy WN, Buhi WC, Birk SA. The effect of estrogens on carbohydrate metabolism: glucose, insulin, and growth hormone studies on one hundred and seventy-one women ingesting Premarin, mestranol, and ethinyl estradiol for six months. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:378-92.
55. Brown JS, Grady D, Ouslander JG, Herzog AR, Varner RE, Posner SF. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Obstet Gynecol* 1999;94:66-70.
56. Lose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestrial vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG* 2000;107:1029-34.
57. Rechberger T, Skorupski P. The controversies regarding the role of estrogens in urogynecology. : *Folia Histochem Cytobiol* 2007;45 Suppl 1:S17-21.
58. Speroff L, Fritz MA. Menopause and the Perimenopausal Transition: Osteoporosis. IN. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility*. 7th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.621-88.
59. Duque G, El Abdaimi K, Macoritto M, Miller MM, Kremer R. Estrogens (E2) regulate expression and response of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in bone cells: changes with aging and hormone deprivation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;299:446-54.
60. Gibbs RB. Long-term treatment with estrogen and progesterone enhances acquisition of a spatial memory task by ovariectomized aged rats. *Neurobiol Aging* 2000;21:107-16.
61. Tannen RL, Weiner MG, Xie D, Barnhart K. Perspectives on hormone replacement therapy: the Women's Health Initiative and new observational studies sampling the overall population. *Fertil Steril* 2008;90:258-64.
62. Marsden J. Hormone replacement therapy and the breast. In: Marsh SH, Compston JE, eds. *Hormone Replacement Therapy and the Menopause*. 1st ed. London: Martin Dunitz; 2002. p.133-56.
63. Tannen RL, Weiner MG, Xie D, Barnhart K. Perspectives on hormone replacement therapy: the Women's Health Initiative and new observational studies sampling the overall population. *Fertil Steril* 2008;90:258-64.