



**Konu Yazarı**

Doc. Dr. Cemal Tamer EREL

**Yazışma adresi**

Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı  
Eskişehir

# Menopoz Olgularındaki Sıcak Basması Semptomunda Tedavi Seçenekleri Nedir?

**S**ıcak basması tanım itibarı ile klimakteryum dönemindeki bir kadında görülen, sıklıkla deride al basması ve terlemenin de eşlik ettiği sıcaklık hissidir<sup>(1,2)</sup>. Bu esnada deride vasodilatasyonun olduğu objektif olarak gösterilmiştir<sup>(3)</sup>. Sonrasında vücut sıcaklığının düşmesine bağlı bir üşüme periyodu sıcak basmasını izlemektedir. Genellikle 30 saniye ile 5 dakika arasında sürebilir. Yine günde 1-2 ataktan, 50 atağa kadar sıklıkta olabilir. Sıcak basmaları baş ve boyun bölgesinden başlayıp gövdeye yayılır<sup>(1,2)</sup>. Erken ve cerrahi menopozda olan kadınlarda, normal menopozda olan kadınlardan daha şiddetli sıcak basması şikayetleri olabilir. Ayrıca radyoterapi, kemoterapi ya da ilaç ile menopoz (GnRH agonistleri gibi) daha şiddetli sıcak basmalarına sebep olmaktadır<sup>(3)</sup>.

Bir çalışmaya göre sıcak basmaları premenopozal kadınlar arasında %10 sıklıkta görülürken, postmenopozal kadınlar arasında %50 oranında görülmektedir<sup>(2)</sup>. Sıcak basmaları 1-5 yıl sürebilir. Sıcak basmaları perimenopozal kadınların %60'ında 2 sene sürebilir<sup>(4)</sup>. Yaş ilerledikçe sıcak basmalarının sıklık ve süresi azalmaktadır. Ancak %15 postmenopozal kadında sıcak basmalarının 15 yıldan da uzun sürdüğü ileri sürülmüştür<sup>(1,2,4)</sup>. Sıcak basmalarının uzun sürdüğü ve şiddetli olduğu bu kadınlarda uyku düzeni ve günlük aktivite bozulmuş, hayat kalitesi kötüleşmiştir.

Sıcak basmaları ile birlikte çarpıntı, kafada bir dolgunluk hissi, güçsüzlük, vertigo, baygınlık olabilir. Bu durumda kadınların bir çoğu bu belirtilerin bir kalp hastalığına işaret ettiğini düşünebilir. Gerginlik, kolay sinirlenmek, hafıza bozuklukları, konsantrasyon güçlüğü sıcak basması belirtisine eşlik edebilir.

Zayıf, egzersiz yapmayan ve sigara içen kadınlarda sıcak basmaları daha fazla görülmektedir. Acılı yemek yemek, alkol, kafein alımı ve sıcak hava da sıcak basmalarını arttırabilir. Sıcak basmaları olan kadınlarda feokromatisoma, karsinoid, lösemiler, pankreatik tümörler ve tiroid hastalıkları ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Beyin tümörleri, Parkinson, migren ve spinal kord yaralanmaları sıcak basması yapabilen nörolojik hastalıklardır. Yine alkol ile birlikte alındığında aromataz inhibitörleri, bromokriptin, kalsiyum kanal blokerleri, sefalosporinler, kolinerjikler, klorpropamid, ketokanozol, metronidazol ve nikotinik asid de sıcak basması yapabilir<sup>(3)</sup>. Bu arada meme kanserli kadınlardaki sıcak basmalarının önemine binaen ayrıca bahsetmek gerekir. Çünkü meme kanserli bir kadında sıcak basmalarının tedavisinde HT'si halen tartışmalı bir konudur. Bilindiği gibi meme

kanserinin en hızlı artış gösterdiği yaş dekadı 40-50 yaşlar arasındadır. Bu yüzden sıcak basmaları daha şiddetli hissedilebilir. Ayrıca meme kanserinde kullanılan tamoksifen ve diğer kemoterapötik ajanlar sıcak basmasını arttırmaktadır.

Sıcak basmasını subjektif olarak günlükler ile tespit etmek mümkündür. Ancak objektif olarak da deri ısısını, veya daha karmaşık bazı aletler ile cilt veya parmaktan ısı iletimini ölçmek ile de teşhis koyulabilir.

Sıcak basmalarının fizyopatolojisinde katekolaminlerin azalmasına bağlı hipotalamustaki ısı merkezini olumsuz etkilemesi, endorfin seviyesinin hipotalamusta azalması, LH ve GnRH'nın artması, gibi teoriler öne sürülse de başta östrojen olmak üzere progesteronun da birlikte ortamdan çekilmesi en mantıklı açıklamadır. Ayrıca sıcak basmalarının serotoninin de uyurabileceği düşünülmektedir<sup>(1,2,3)</sup>.

## TEDAVİ

Sıcak basmalarının tedavisinde altın standart halen hormon tedavisidir (HT)<sup>(5)</sup>. Ancak tedavi seçenekleri bununla sınırlı olmayıp HT dışı tedavileri de gözden geçirmek gerekir.

## HORMON TEDAVİSİ (HT)

Günümüzde özellikle randomize plasebo kontrollü bir çalışma olması bakımından 'Women's Health Initiative' (WHI)<sup>(6)</sup>, diğer taraftan da 1 milyon kadın üzerinde gerçekleştirilen fakat gözlemsel, ankete dayalı bir çalışma olan 'Million Women Study' (MWS)<sup>(7)</sup> aslında daha önce yapılmış ve çoğu gözlemsel kohort çalışmalarının meta analizlerinden<sup>(8)</sup> elde ettiğimiz bilgilerimize yeni bir bilgi katmadığı görülmüştür. Bu iki çalışmanın ardından çoğu haklı kritikler yapılmıştır<sup>(6,7)</sup>. Ancak bu çalışmalar HT'nin sınırlarının oluşturulmasında da yardımcı olmuştur. Birçok ülkenin menopoz cemiyetleri ve bir çok uluslararası kurumlar menopozda HT'nin kullanımı ile ilgili düzenlemelerde bulunup bunları yayımlamışlardır.

Ülkemizde de Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği, WHI ve MWS yayımlarının ışığında konuyu inceleyerek bazı önerilerde bulunmuştur<sup>(9)</sup>. Derneğin bir çok önerileri arasında sıcak basmalarında HT ile ilgili olarak önerisi şu şekildedir. Menopozal semptomlar (vazomotor bozukluklar ve buna bağlı uyku bozuklukları)

ve genito-üriner atrofi için günümüzde halen HT kadar etkin başka bir seçenek bulunmamaktadır.

Prematür over yetmezliği (prematür menopoza) ve erken yaşta cerrahi menopoza olguları için HT uygulamasında, günümüz verilerine göre böyle bir süre kısıtlaması yoktur. Günümüzde postmenopozal hormon kullanımında mümkün olan en düşük dozlar (Konjuge estrojen için 0.625mg'dan, mikronize 17-β-estradiol için 1mg'dan, transdermal 17-β-estradiol için 0.05mg'dan düşük dozlar) tercih edilmelidir. Ülkemizde henüz standard düşük doz bulunmamaktadır. Postmenopozal kadınların hormon tedavisinde yarar-zarar dengesi ve maliyet daima düşünülmelidir. Bu verilerin ışığında, postmenopozal kadında HT uygulamasının, "kişiye özgü" yapılması önerilmektedir.

#### **Bu bilgiler ışığında HT'ni gözden geçirecek olursak**

1. Histerektomize kadınlarda yalnızca östrojen kullanılmalıdır.
2. Premenopozal dönemde siklik HT uygulamaları tercih edilmelidir.
3. Postmenopozal dönemde kontinü HT anormal vajinal kanamaların izlenmesi açısından kolaylık sağlayabilir.
4. Semptomların kontrolü için HT sistemik dolaşıma geçmelidir.
5. Sıcak basmalarının kontrolü için kan östrojen düzeyinin 70-80 pg/ml olması gerekmektedir.
6. HT'de etkin minimal doz tercih edilmelidir.
7. Sıcak basmalarının tedavisinde hormonun veriliş yolu fark göstermemektedir (oral, transdermal, intranasal, implant, vaginal, vd).
8. Östrojen preparatı olarak konjuge ekin östrojen (KEÖ) 0.625 mg, 17 östradiol (17Ö) 1 mg, östradiol valerat (ÖV) 1 mg, transdermal östradiol (TÖ) 50 g, intranasal östradiol (İNÖ) 300 g sıcak basmalarını kontrol eden eşdeğer dozlar olarak kabul edilmektedir<sup>(4)</sup>. Bu dozların altını düşük doz olarak kabul etmek gerekir. Ancak sıcak basmalarını kontrol etmede bazı kişilerde 0.625 mg KEÖ düşük doz iken bazı kişilerde de 0.3 mg KEÖ düşük dozdur. Dolayısı ile HT'si o kişi için gerekli dozun en azını vererek sağlanması, başka bir deyişle o kişi için gerekli ve yeterli en az dozun verilmesi (kişiye özgü tedavi) gerekir. Yapılan çalışmalarda düşük doz olarak kabul edilen 0.3 mg KEÖ'nin, 0.625 mg KEÖ'e eşdeğer sıcak basması şikayetlerini giderdiği gösterilmiştir.
9. Progesteron preparatları açısından ise düşük doz kavramı yerine, endometriyum hiperplazisini önleyecek minimal doz kavramı ön plandadır. Buna göre de progesteronun siklik kullanımı ile kontinü kullanımı arasında doz açısından farklar vardır. Sıklıkla medroksiprogesteron asetat (MPA) siklik olarak 10-14 gün arası 5-10 mg verilirken, kontinü olarak 2.5 mg hergün alınması gerekir. Noretisteron asetat için siklik doz 0.7-1.0 mg, kontinü doz 0.25-0.50 mg'dır. Levonorgestrel için siklik 75 g, kontinü için 25 g'dır. Didrogesteron için 10-20 mg'a karşın 2.5-5 mg halen test edilmektedir. Doğal progesteron için ise 200-300 mg' a karşın 100 mg'dır. Desogestrel, siproteron asetat ve norgestimate için kontinü dozların optimum ne olması gerektiği henüz bilinmemektedir<sup>(3,4)</sup>. Intrauterin progesteron kullanımı için olumlu yönde bazı çalışmalar olmasına rağmen, henüz yeterli olgu sayısı içeren randomize ve kontrollü bir çalışma yoktur.
- 10-Sadece testosteron sıcak basmalarının tedavisinde kullanılmaz.
11. Premenopozal dönemdeki sıcak basmalarında, endojen östrojen düzeyleri anovuluar siklusa bağlı olarak henüz rölatif olarak yüksek iken siklik progesteron kullanılabilir. Devamlı progesteron kullanımı meme kanseri hikayesi olanlarda sıcak basmalarını geçirmek için yüksek dozlarda kullanılabilir (MPA 20 mg veya megestrol 40 mg)<sup>(3)</sup>.
12. Postmenopozal dönemde sıcak basmalarının kontrolünde tibolon da etkin bir preparattır. Kontinü olarak 2.5 mg ve 1.25 mg dozları sıcak basmalarını eşit şekilde geçirmektedir. Ayrıca histerektomize kadınlarda da sıcak basmaları şikayetlerini geçirmektedir<sup>(10)</sup>.
13. Son olarak postmenopozal osteoporozda kullanılan ilaçlar (bifosfonatlar, kalsitonin, kalsiyum, D-vitamini, parathormon, vd) sıcak basmaları için kullanılamaz. SERM'ler sıcak basmalarını bizzat şiddetlendirir.

#### **HORMON DIŞI TEDAVİLER**

Klonidin bir adrenerjik reseptör agonistidir. Klonidin sıcak basmalarında plasebodan biraz daha etkin tedavi metodlarından biridir. Sıcak basmalarını %37-41 giderir. Transdermal 100 g haftalık dozu HT alamayan kadınlarda rahatlıkla kullanılabilir. Oral alınımına oranla transdermal yolda yan etkiler daha azdır. Meme kanserli ve tamoksifen kullanan kadınlar arasında, oral 0,1 mg/gün klonidin ile sıcak basmaları başarı ile tedavi edilebilir. Yan etkileri arasında halsizlik, ağız kuruluğu, kabızlık ve hipotansiyon sayılabilir<sup>(2,3,4)</sup>.

Bellergal belladonna alkaloidleri (0,1mg), ergotamin tartarat (0,3mg) ve fenobarbitalin (20mg) bir kombinasyonu olup, sıcak basmalarında (%60 iyi gelir) plasebodan biraz daha iyi bulunmuştur. Doz ayarlaması yapılabilir ancak önerilen günde 3 kez bir draje alınımı şeklindedir. Yan etkileri arasında ağız kuruluğu, halsizlik ve görme bulanıklığı vardır<sup>(2,3)</sup>.

Veraliprid bir dopamin antagonistidir. Hipotalamusu etkileyerek sıcak basmalarını günlük 100 mg dozlarında plaseboya göre etkin bir şekilde önlemektedir. Bir çalışmaya göre sıcak basmalarını %60-80 arasında geçirmektedir. İyilik hali 3 ay sürebilmektedir. Serum DHEAS ve östradiol düzeyinde artış meydana getirmektedir. Mastodini ve galaktore yapabilir. Metildopa günlük 500-1000 mg dozlarında sıcak basmalarını kontrol etmede plasebodan 2 kat daha etkin bulunmuştur<sup>(2,3)</sup>.

Venlafaksin hidroklorür, serotonin 're-uptake'ini önleyen bir antidepresandır. Randomize, plasebo kontrollü, çift kör, longitudinal bir çalışmada sıcak basmalarına karşın etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Sıcak basmalarını %34-65 oranında geçirmektedir. Önerilen dozu günde 25 mg dir. Yan etkileri arasında ağız kuruluğu, bulantı, iştah azalması, kabızlık ve uyku bozuklukları sayılabilir<sup>(3,11)</sup>. Diğer bir antidepresan olan moklobemidin günlük 150 mg lık dozlarının sıcak basmalarında kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Ancak bu çalışmada 300 mg dozun etkinliği plasebodan farklı olmaması kafalarda soru işaretleri doğurmuştur<sup>(12)</sup>.

E vitamininin günlük 800 IU alımının sıcak basmalarının tedavisinde plasebodan biraz daha iyi geldiği iddia edilmiştir. Sıcak basmalarında %25'lik bir azalma sağlamıştır<sup>(2,3)</sup>.

Gabapentin-aminobütirik asid analogu olan ve antikonvülzan bir ilaçtır. Günde 900 mg dozda kullanımının, randomize plasebo kontrollü bir çalışmada sıcak basmalarını %45 oranında azalttığı gösterilmiştir<sup>(13)</sup>. Başka bir çalışmada ise gabapentin 300-1200 mg dozlarda başarı ile kullanılmıştır<sup>(14)</sup>. Gabapentin diğer vazomotor şikayetlere ve eklem kas ağrılarına da iyi geldiği bildirilmiştir.

Fitoöstrojenler de sıcak basmalarında denen ilaçlardan dır. Bunlardan en sıklıkla 'black cohosh' (Cimicifuga racemosa) Remifemin tablet olarak 8-40 mg/gün kullanılmaktadır. Sıcak basmalarına iyi gelebileceği yönünde bilgiler ileri sürülmektedir. 'Red clover' (Trifolium pratense) Promensil tablet olarak günde 40 mg kullanılmaktadır. 'Dong quai' (Angelica sinensis) günde 3 kez 3 kapsül olarak uygulanmaktadır. 'Evening

primrose oil' 2000 mg günde 2 kez verilmektedir. 'Ginseng' günde 100 mg verilmektedir. Ancak tüm bu ilaçların sıcak basmalarını iyileştirmede plasebo kontrollü randomize çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir. Bunların yan etkileri arasında dispepsi, bulantı, kusma, diğer gastrointestinal rahatsızlıklar, başağrısı, hipotansiyon, halsizlik ve görme bozuklukları vardır<sup>(3,15,16)</sup>.

Menopozal dönemde Asyalı kadınların batılı kadınlardan daha az sıcak basmaları olduğu bir gerçektir. Bunda en önemli etkenlerden biri de beslenme alışkanlığıdır. Asyalı kadınlar daha çok soya tüketmektedirler. Soyanın içinde isoflavonlar vardır. Isoflavonlar bir fitoöstrojendir. Genistein ve daidzein olmak üzere 2 tip isoflavon vardır. Isoflavonlar hafif ve orta derecede sıcak basmalarını %50-60 gidermektedirler<sup>(3,15-17)</sup>. Yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalarda isoflavonlar günde 40 ile 150 mg dozlarda kullanılmıştır<sup>(17)</sup>. Tedavi genellikle 1-3 aylıktır. Bu tedavilerin ne kadar sürmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Yan etkileri arasında abdominal şişkinlik, gaz, kabızlık, bulantı, kusma ve vajinal kanama sayılabilir. Meme kanserli kadınların sıcak basmalarının tedavisinde kullanımı ile ilgili olarak çalışmalar henüz yetersizdir. Bir fitoöstrojen olması nedeni ile meme kanserini provake edebilir. Ancak in vitro çalışmalar tam aksi yöndedir<sup>(3)</sup>.

## SONUÇ

Sıcak basmalarının altın standart tedavisi HT'dir. Bu amaç ile HT'si kişiye özel olmalıdır. Bunun için doz ve süre konusunda kesin bir karar yoktur. Ama mümkün olan en az dozda ve en kısa sürede HT'si yapılmalıdır. HT'nin kontrendike olduğu durumlarda diğer non HT'e geçilebilir. Sıcak basmalarının HT dışındaki tedavilerde ise sürenin ne olması gerektiği konusu henüz belirsizdir.

Kişinin bu tedavilere verdiği cevaba ve isteğine göre tedavi ayarlanmalıdır. Ancak HT dışı tedavilerin uzun dönem sonuçları tam bilinmediği için sınırları net çizilememiştir.

## KAYNAKLAR

1. Durmuşoğlu F, Erenus M: Nörovejetatif semptomlar. Menopoz ve Osteoporoz (Ed. Ertüngen E, Seyisoğlu H). Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği, İstanbul, 2000 pp:23-27.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Clinical Gynecologic Endocrinology

- and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland. 1999, pp: 725-780.
3. Steams V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF: Hot flushes. *Lancet* 2002;360:1851-1861.
  4. Samsioe G, Dören M, Lobo RA: Menopause. Mosby, Elsevier Ltd, London. 2003,pp:30-40.
  5. Hassa H: Hormon replasman tedavisi. Menopoz ve Osteoporoz (Ed. Ertüngealp E, Seyisoğlu H). Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği, İstanbul, 2000,pp:142-178.
  6. 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.
  7. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the one million women study. *Lancet* 2003;362:419-427.
  8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative analysis of data from 51 epidemiologic studies of 52 705 women with breast cancer and 108 441 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-1059.
  9. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği: Hormon tedavisi konsensus sonuçları 4-5 Ekim, 2003.
  10. Somunkıran A, Erel CT, Senturk LM, Kaleli S, Seyisoglu H, Ertüngealp E: Does tibolone improve climacteric symptoms in surgical menopause. *Maturitas* 44 (Suppl.):S117,2003.
  11. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Maillard JA, LaVasseur BI, Barton DL, Novotny PJ, Dakhil SR, Rodger K, Rummans TA, Christensen BJ: Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-2063.
  12. Tarim E, Bagis T, Kilicdag E, Erkanli S, Aslan E, Kusu E: Moclobemide in the treatment of hot flashes in postmenopausal women. *Adv Ther* 2002;19:258-265.
  13. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz: Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:337-345.
  14. Albertazzi P, Bottazzi M, Purdie DW: Gabapentin for the management of hot flushes: a case series. *Menopause* 2003; 10:214-217.
  15. Kronenberg F, Fugh-Berman A: Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;137:805-813.
  16. Kang HJ, Ansbacher R, Hammond MM: Use of alternative and complementary medicine in menopause. *Int J Gynecol Obstet* 2002;79:195-207.
  17. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR: Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flushes: The isoflavone clover extract (ICE) study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:207-214.