

# PERİMENOPOZAL SICAK BASMASINDA HORMONAL VE HORMONAL OLMAYAN FARMAKOLOJİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Meltem Demirgöz<sup>1</sup>, Nevin Hotun Şahin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, İstanbul

Bu makalede perimenopozal dönemdeki sıcak basması ve tedavi yaklaşımları derlenmiştir. Perimenopozal dönemin en önemli özelliklerinden biri sıcak basmasıdır. Sıcak basması tekrarlayan, özellikle yüzde kızarmaya neden olan, terleme oluşturan, vücudun üst bölümlerinde ve yüzde yoğun ısı hissi yaratan ve ardından üşüme ile sonlanan bir durumdur. Sıcak basmasının nedeni tam olarak belirlenememekle birlikte; endojen östrojen hormonunun konsantrasyonunda değişiminin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Sıcak basmasının spesifik bir tedavisi yoktur ve tedavi sadece bir ferahlama sağlamaktadır. Kadınların çoğu inatçı sıcak basmasından kurtulmak için medikal tedaviye gereksinim duymaktadır. Hormonlar bu yakınmaları azaltmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu makalede hekim reçetesi ile kullanılan hormonal içerikli Östrojen/ Östrojen-Progesteron/ Progesteron, Medroxyprogesterone Asetat, Oral kontraseptif, Androjen-Östrojen tedavisine ayrıntılı bir şekilde yer verilmiştir. Ayrıca sıcak basmasının giderilmesinde etkili ve güvenli olduğu saptanan ve hormonal içerikli olmayan birtakım preparatlara da tartışılmıştır. Perimenopozal dönemdeki sıcak basması için etkili ve güvenli tedavi yaklaşımları benimsenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Menopoz, sıcak basması, hormonal tedavi, hormonal olmayan tedavi

**Selçuk Tıp Derg 2009;25 (2):98-106**

## HORMONAL AND NON HORMONAL PHARMACOLOGICAL TREATMENT APPROACHES ABOUT PERIMENOPAUSAL HOT FLASHES

This review sought to determine the hot flashes and treatment approach of perimenopause. Hot flashes are one of the most important signs of perimenopause. Hot flashes are recurrent, transient episodes of flushing, perspiration, and a sensation ranging from warmth to intense heat on the upper body and face, sometimes followed by chills. The exact cause of hot flashes has not been determined, although it seems that the changing endogenous estrogen concentrations associated with menopause may play a role. Although the specific therapies do not "cure" hot flashes, they can provide significant relief. Many women experience hot flashes severe enough to seek treatment. Many women suffer persistent hot flashes that respond only to prescription medications hormones. The main focus of this review is on treatment prescription medications estrogen, estrogen/progestogen, only progestogen, medroxyprogesterone acetat, oral contraceptives, androgen-estrogen and nonhormonal options. Effective and safe treatment approach of perimenopause must be considered for hot flashes

**Key words:** Menopause, hot flashes, hormonal treatment, nonhormonal treatment

**Haberleşme Adresi:** Yrd. Doç. Dr. Nevin Hotun Şahin  
Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu 34381  
Şişli/İstanbul

**e-posta:** nevinsahin34@yahoo.com

**Geliş Tarihi:** 07.03.2008 **Yayına Kabul Tarihi:** 17.09.2009

## GİRİŞ

Perimenopozal dönemin en önemli özelliklerinden biri sıcak basmasıdır. Vazomotor semptomlar genel olarak sıcak basması terimi ile aynı anlamda kullanılmaktadır. Sıcak basması tekrarlayan, özellikle yüzde kızarmaya neden olan, terleme oluşturan, vücudun üst bölümlerinde ve yüzde yoğun ısı hissi yaratan ve ardından üşüme ile sonlanan bir durumdur. Sıcak basması uyku esnasında terleme ile birlikte olursa bu durumlarda gece terlemesi teriminin kullanılması daha uygundur (1).

Sıcak basmasının nedeni tam olarak belirlenememekle birlikte; endojen östrojen hormonunun konsantrasyonunda değişiminin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Fakat endojen östrojen konsantrasyonunun şiddetli bir sıcak basmasının tek nedeni olamayacağı tahmin edilmektedir. Sıcak basmalarının çoğu tedavi edilmeksizin şiddeti azalarak zamanla geçmektedir, fakat bu sürenin uzunluğu henüz tahmin edilememektedir. Sıcak basmasının spesifik bir tedavisi yoktur ve tedavi sadece bir ferahlama sağlamaktadır (2).

Hormonlar kadınların inatçı sıcak basmalarının azaltılması, genito-üriner atrofisinin ve osteoporozun önlenmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesi gibi olası sekonder faydaları günümüzde HT'nin kullanım amaçlarının dışında tutulmaktadır. (3) Yaygın olarak reçete edilen hormonlar ya yalnızca östrojen ya da uterusu olan kadınlara progesteron eklenmiş östrojendir. Diğer bazı hormonlar ki, bunlar yalnız progesteron, oral kontraseptifler, androjen-östrojen bileşimleridir (4).

Östrojen Terapisi- Östrojen Progesteron Terapisi (ÖT-ÖPT)

Son on yılın üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, hem yalnız östrojenin hem östrojen-progesteronun kombine olarak sıcak basmasını gidermek amacıyla kullanılabileceği kanıtlanmış olmasına rağmen; tedavinin etki edebilmesi için en az dört haftaya ihtiyaç bulunmaktadır. Oral ve transdermal östrojen formülasyonları ve vajinal östrojen preparatları ABD ve

Kanada hükümetleri tarafından sıcak basması tedavisi için kullanılmak üzere onaylanmıştır. Klinisyenlerin çoğu sıcak basmasında ÖT/ÖPT standart tedavi olarak önermektedirler. Buna rağmen; Kuzey Amerika Menopoz Derneği (NAMS) ÖT/ÖPT'nin şiddetli ve orta derecede şiddetli sıcak basması yakınmalarında kullanılmasını tavsiye etmektedir (5). Cochrane veri tabanındaki çalışmalarla yapılan bir meta analizde ÖT kullanan kadınlarda sıcak basması sıklığında ve şiddetinde belirgin azalma kaydedilmiştir. Sıcak basması sıklığı, plasebo kullanan gruba göre %77 oranında, şiddeti ise %87 oranında azalmıştır. Çalışmaların süresi 3 ay ile 3 yıl arasında değişiklik göstermiştir (6).

ABD ve Kanada'da yaygın olarak kullanılan oral konjüge östrojen 0,625mg/gün kullanılacak şekilde üretilmektedir. Diğer yaygın olarak kullanılan şekli ise 17  $\beta$ -estradiol 0,5-1,0 mg/gün oral dozu ya da 0,025-0,075 mg/gün yama formudur. Vajinal halka ya 0,05 mg/gün ya da 0,1 mg/gün estradiol asetat içeren vajinal östrojen preparatıdır. Sıcak basması tedavisi için üç ay üzerinde kullanılması gerekmektedir (7-9). Endometrial hiperplazi ve adenokarsinom riski nedeniyle yalnız ÖT kullanan uterusu olan kadınlara östrojene mutlaka progesteron eklenmesi önerilmektedir (5).

Kombine ÖPT genellikle transdermal olarak 17-estradiol norethindrone acetate'lı formu haftada iki kez, 28 gün boyunca ara vermeksizin ya da iki hafta kullanıp iki hafta ara verilerek sıcak basmasının sistemik etkilerini azaltılabileceği saptanmıştır. Bazı kadınlarda çok düşük dozlarda yanıt alınabilirken bazılarında dozu yükseltmek gerekmektedir (10).

Bir başka vaka-kontrol çalışmasında oral östrojen kullanan kadınlarda venöz tromboemboli gelişme riskinin arttığını ve bunun özellikle tedavinin ilk yılında gözlemlendiği saptanmıştır. Ancak bu artış özellikle obez, yaşlı ve genetik yatkınlığı olan kadınlarda olmakla birlikte transdermal östrojen kullananlarda risk daha düşük olabilir (11).

Kadın Sağlığı İnisiyatifi (WHI) ve Heart ve Östrojen/Progesteron Replasman (HERS) çalışmaları ÖPT

kullanılması ile meme kanseri, koroner kalp hastalığı, tromboembolizm, inme ve demans oluşması riskini artırdığı yönündeki çalışmaları desteklemişlerdir (12-16).

Bu çalışmalarda 50 yaştan daha küçük kadınlarda ÖT/ÖPT kullanımında çok dikkatli olunması gerekliliği üzerinde durulmuştur. Beş yılın üzerinde ÖT/ÖPT alan kadınlarda meme kanseri riski kadınlarda oldukça artmaktadır (17,18).

ÖT'nin uterin kanama, memelerde hassasiyet, bulantı, şişkinlik, ödem, baş ağrısı, baş dönmesi ve saç kaybı gibi yan etkileri vardır. Tedaviye progesteron eklenmesi bu yan etkilere mizaç değişiklikleri ve uterin kanama bozukluklarını da ekler (5).

Stefanik ve arkadaşlarının çalışmasında; ÖPT almaya başladıktan 5,6 yıl sonra meme kanseri riski artış göstermekte; fakat ÖT alanlarda artış olmamakta ve hatta olası risk azalmaktadır (19).

Oral ve transdermal preparatlarda ultra düşük doz hormon kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Bu preparatlar vajinal atrofi, vazomotor semptomların gerilemesi ve kemik kaybına karşı potansiyel koruma sağlamaktadırlar. Standart doz terapi ile kıyaslandığında ultra düşük doz (günlük 0,3 konjuge östrojen tablet, 0,25-0,5 mg 17 β-estradiol tablet, 0,025 mg 17 β-estradiol yama) preparatlar daha kolay tolere edilebilmektedir. WHI göre; ultra düşük doz ile östrojen-progesteronun uzun süreli kullanımının yan etkileri fark edilebilir oranda hafifleme göstermiştir (20- 22).

### **Progesteron**

Karşılanmamış ÖT'de endometriumu korumak amacıyla progesteronun ilavesi NAMS tarafından kesinlikle önerilmektedir. Östrojen progesteron ile birlikte kullanılmadığında %20-30 hiperplaziye neden olur ve endometrium kanser riskini 2,8-8 kat arttırır.

Progesteronun kullanılan iki kimyasal türevi vardır. Biri kadın overinden elde edilen özdeş progesteron, diğeri ise sentetik progesterondur. Progesteron eşsiz özellikte etkiye sahiptir, çalışmalar

göstermiştir ki; progesteron çeşitleri sıcak basması tedavisi için östrojenle birlikte kullanılsa bile sonuç almada etkisi tartışılmazdır (5).

Yapılan bir çalışmada; uzun süre karşılanmamış östrojen kullananlarda endometrial kanser riskinin oldukça artış gösterdiği saptanmıştır (23). Kadının geçmişinde meme ya da endometrial karsinoma mevcutsa progesteronu güvenli bir şekilde kullanılabileceğine ilişkin veri bulunmamaktadır (5). Progesteronun mamografi dansitesini artırıcı etkisi vardır. Mamografi dansitesinin artışı ile meme kanseri riskinin bağlantılı olduğunu birçok çalışma ispatlamıştır. Bu etkisi nedeniyle kullanmaktan vazgeçilmesi için çaba harcanmasına rağmen halen progesteron kullanımı artış göstermektedir (24, 25). Medroxyprogesterone Acetate (MPA)

Bir progesteron çeşidi olan MPA'nın yapılan çift kör çalışmalarda sağlıklı kadınlarda menopozla ilgili sıcak basması yakınmalarında kullanılabileceği saptanmıştır. Progesteronun metilasetoksi türevidir. Karaciğerde yavaş inaktive edildiği için ağız olundan etkilidir. Plasma yarılanma ömrü 30 saattir. Gonadotropin salgısını inhibe etmesine bağlı indirek ve ayrıca direkt antiöstrojenik etkinlikte gösterir(4). Başlama dozları tedavi rejimine göre değişiklik göstermektedir. Siklik veya ardışık tedavi için 10-12 gün süre ile 10 mg uygulanır. Sürekli tedavide 2,5 mg/gün yaygın olarak kullanılması gerekmektedir. Diğer oral progesteron norethindrone içeren norethindrone asetat 5 mg/gün ve mikronize progesteron 100-200 mg/gün formudur. Konjuge Östrojen ile MPA en yaygın olarak kullanılan ÖPT formudur sıcak basması için etkindir ancak uzun süreli kullanımında endometrial güvenliği nasıl etkilediği bilinmemektedir (9,26)

### **Intra Muscular MPA**

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada tek kez 150 mg/ay MPA enjekte edilmiş ve sıcak basması yakınmasında %90 oranında azalma saptanmıştır. (27) Ancak katılımcıların %34'ünde uterin kanama meydana gelmiştir. Randomize plasebo kontrollü yapılan bir başka çalışmada

postmenopozal kadınlara dört hafta boyunca 50-100-150 mg MPA verilmiştir. Dört hafta sonra plasebo alan grupla karşılaştırıldığında; sırasıyla %75-90-100 sıcak basması yakınmaları azalmış ve katılımcıların yalnızca birinde uterin kanama meydana gelmiştir (28).

Meme kanseri olan kadınlar üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada postmenopozal dönemde bulunan kadınlara 1., 4., ve 28. gün 500 mg Depo-Medroksiprogesteron Asetat (DMPA) verilmiş, diğer gruba ise günde 40 mg megestrol asetat verilmiştir. Altı hafta sonra gruplar karşılaştırılmıştır. DMPA alan kadınların %67'sinde yakınmalarında azalma gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (29). Meme kanseri olan bir başka kadın grubuna, 3 kez iki hafta aralıklarla 500 mg DMPA verilmiştir. Sonuçta sıcak basmalarının %90 azaldığı saptanmıştır. Çalışmada DMPA kullanılmaktan vazgeçen kadınlarda bile etkilerinin aylarca devam ettiği bildirilmektedir (30).

DMPA kullanılmaması gereken durumlar tek başına östrojen kullanımı ile aynıdır. Çalışmada bildirilen yan etkiler düzensiz kanama, kilo alma, amenore ve sinirliliktir. Kemik kaybı ile DMPA tedavisindeki ilişki henüz kanıtlanamamıştır (31, 32).

### **Oral MPA**

Yapılan klinik deneyler oral MPA kullanımının DMPA kullanımı ile benzer etkiler gösterdiği kanıtlamıştır. Ancak oral MPA daha az uterin kanama yapmakta ve daha az yan etki göstermektedir. Sıklıkla medroksiprogesteron asetat (MPA) siklik olarak 10-14 gün arası 5-10 mg verilirken, kontinü olarak 2.5 mg her gün alınması gerekir. Kontrendikasyonları DMPA ile aynıdır (5).

Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada 20 mg/gün oral MPA ile plasebo grubu karşılaştırıldığında; sıcak basması üzerinde daha etkili olduğu saptanmıştır. (33)

Bir diğer plasebo kontrollü çalışmada; altı postmenopozal kadında MPA 20 mg/gün verildiğinde hem subjektif belirtilerin gerilediği hem de vücut ısısının plasebo grubuna göre daha sık aralıklarla düştüğü belirlenmiştir (34).

Randomize kontrollü, çift kör yapılan bir başka araştırmada MPA endometrial kanserle olan ilişkisi incelenmiştir. Endometrial karsinoma tedavisi görmekte olan ve menopozal yakınmaları şiddetli olan menopozal kadınlara günde iki kez 100 mg MPA 12 hafta boyunca verilmiştir. Bu grubun yakınmaları anlamlı oranda azalmıştır. Kullanımından 4-6 hafta sonra maksimal düzeye ulaşmıştır (35).

### **Megestrol Asetate**

Megestrol asetat sıcak basması tedavisi için de kullanılabilen bir progesteron preparatıdır. Bu preparatla ilgili kontrollü, randomize, çift kör çalışmada, postmenopozal dönemdeki kadınlara günde iki kez 20 mg megestrol asetat verilmiş ve sıcak basması yakınmaları kontrol grubunda %85 oranında azalırken, plasebo grubunda yakınmalar %21 oranında azalmıştır. En önemli yan etkisi geri çekilme kanamasıdır ve tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra olmaktadır. Aynı çalışmada kadınlara telefon ile ulaşılmış ve kadınların %31'i tedaviye devam ettiklerini söylemiştir. Bu kullanıcılar üç yıldan daha fazla süre kullanmışlar ve iştahta artma gibi yan etkiler oluşmuştur. (36) Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan randomize kontrollü bir başka çalışmada, DMPA ile megestrol karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Tedavi 3-4 hafta sonra etkisini kaybetmektedir. Meme kanserli durumlarda uzun süreli kullanımında güvenliği henüz kanıtlanmamıştır (29). Yüksek doz alındığında iştahta ve tromboembolik olaylarda artma gözlenmektedir (4).

### **Oral kontraseptifler (OK)**

Kadınların kontraseptif ihtiyaçlarının karşılanması ve sıcak basması için düşük doz oral kontraseptif kullanımı hekimler tarafından sıklıkla reçete edilmektedir. Randomize kontrollü, çift kör olarak yapılan bir araştırmada; sağlıklı, sigara içmeyen, perimenopozal dönemde olan kadınlar çalışma kapsamına alınmıştır. 0,02 mg etinil estradiol ve 1 mg norethindrone asetat içeren OK verildiğinde sıcak basmasının sıklığı ve şiddeti azalmıştır ancak istatistiksel

olarak plasebodan daha etkili değildir. (37) Kontrendikasyonları emboli, migren, hormona duyarlı karsinom, sarılık ve karaciğer hastalıklarıdır. 35 yaş üzeri sigara kullanan kadınlara önerilmemelidir. En sık görülen yan etkisi; bulantı, kusma, abdominal distansiyon, uterin kanama, menstrüel period değişiklikleri, ödem ve migrendir (4).

### **Androjen-Östrojen Terapisi**

Esterleşmiş östrojen (0,625 ya da 1,25 mg) ve metilttestosteron (1,25 ya da 2,5 mg) kombinasyonudur. Orta ve şiddetli sıcak basması tedavisinde kullanılan yalnız östrojenden oluşmayan preparattır. Kontrendikasyonları ve yan etkileri östrojen tedavisinde olduğu gibidir. Eklenen androjen alopesi, akne, ses kalınlaşması ve hirsütizm yapabilir. Uzun süreli düşük doz testesteronun etkisi şu anda bilinmemektedir. Yüksek endojen testesteron kontrendikasyonları ile meme kanseri, prematür atheroskleroz ve dislipidemi artışı ile ilişki vardır (38). Sonuç olarak hormonal tedavi yaklaşımlarının oral ya da transdermal verilmesi etkinlik ve tedaviyi bırakılmayı gerektirecek yan etkiler açısından fark göstermemektedir. Transdermal tedavinin tek amacı doğrudan, karaciğerde metabolize olmaksızın kana karışması ve devamlı belirli bir kan konsantrasyonu sağlamasıdır. Tedavide günümüzde geçerli olan estrojen/progesteronun sıralı tedavisi, sürekli estrojen-progesteron uygulaması tedavileridir. Kullanılan hormonların hiçbirinin diğerine üstünlüğü bulunmamaktadır. Ancak hastaların ortalama %30'u birinci yılın, %66'sı beşinci yılın sonunda ilacı bırakmaktadır. Hastaların ilacı bırakmasının en önemli nedeni şahsi nedenlerdir. (39)

Sıcak basmasını gidermek amacıyla kullanılan hormonal tedaviler ile ilgili yeni araştırmalar ve değişen fikirler sağlıklı karar vermek için etkili olmaktadır. Araştırmalara göre; yanlış doz, yanlış hormon, yanlış ilaç, yanlış seçilmiş kadın doğal olarak hatalı sonuçlar çıkmasına neden olmaktadır. Women's Health Initiative grubu menopozal dönemdeki kadınların kullanmaları için "herkes için tek uygun doz" çalışması halen devam

etmektedir. (4,56)

### **Hormonal Olmayan Reçeteli Tedavi Yaklaşımları**

Hormonal olmayan ancak hükümetler tarafından onay verilmiş ve diğer etkilerinin yanında sıcak basması içinde kullanılabilen preparatlar vardır. Bu ilaçlarla geçmişinde meme kanseri olan kadınlara çalışmalar yapılmıştır. Elde edilen kanıtlarla sağlıklı kadınlarla da kullanabileceği iddia edilmektedir. Semptomların giderilmesinde etkili ve güvenli olduğu saptanmıştır (40).

### **Antidepresanlar**

Kadınlarda reçeteli olarak kullanılan bu ilaçlar, sıcak basması yakınmalarını azalttığı, meme kanserli kadınlarda kullanıldığında saptanmıştır. Sıcak basması üzerine olan bu etkinin norepinefrin ya da serotonin konsantrasyonunda değişimden kaynaklanması olasıdır. Bu ilaçlar hafif sıcak basması olan kadınlarda kullanılmaktadır. Bu ilaçların orta ve şiddetli sıcak basması durumlarında kullanılması için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı gerekmektedir (41).

### **Venlafaxine**

Kombine serotonin ve norepinefrin yeniden yükselmesini inhibe eden (SNRI) venlafaxine sıcak basması için etkili olabilmektedir. Randomize çift kör plasebo kontrollü yapılan bir araştırmada; (42) haftada en az 14 kez sıcak basması yaşayan ve geçmişlerinde meme kanseri ve ÖT/ÖPT alma öyküsü bulunmayan kadınlar üzerinde yapılan çalışmada, vaka grubuna 37,5-75-150 mg/gün venlafaxine verilmiştir. Çalışma sonunda sıcak basması skoru en düşük doz venlafaxine alan grupta bile %60 azalırken, plasebo grubunda %27 azalma olmuştur. Bu etki göreceli olarak hızlıdır, çünkü düşüş bir iki hafta içinde gerçekleşmiştir. Kontrollü olmayan bir başka çalışmada bu sonucu desteklemektedir (43).

En önemli problem bulantı ve kusma yapmasıdır. Doza bağlı olarak %5-10 kadında bu etkiler görülmektedir. Bulantı gelişen fakat tedaviye devam eden grupta 1-2 hafta içinde yakınmalar yok olmaya başlamıştır. Günlük olarak 75 mg alınması tavsiye edilmektedir. Yalnızca

en yüksek dozlarda konstipasyon sıklığı plaseboya oranla artmıştır. Venlafaxinenin kontrendikasyonları ilaca aşırı duyarlılığı olan kişilerdir. Başka yan etkileri ağız kuruluğu, iştahta azalma, uyuklama, sersemlik, seksüel istekte azalmadır. Doz artışına bağlı olarak kan basıncında artma olabilmektedir (44).

### **Paroxetine**

Selektif serotoninin yeniden yükselmesini inhibe eden (SSRI) paroxetine sıcak basmasını azaltabilmektedir. Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada geçmişinde meme kanseri olmayan ve haftada 2-3 kez sıcak basması yaşayan kadınlar incelenmiştir. 12,5 mg paroxetine %62,2 ye kadar, 25 mg paroxetine %64,6 ya kadar düşme sağlarken, plasebo %37,8'e kadar düşürmüştür. Kontrollü iki pilot araştırma bu sonuçları destekler niteliktedir (45, 46). Paroxetine kontrendikasyonları MAO inhibitörleri ve thioridazine ile aynıdır. Ayrıca warfarin kullanan hastalarda dikkatli kullanması tavsiye edilmelidir. Yan etkiler depresyonu da içeren asteni, terleme, bulantı, iştah azalması, uyuklama, insomnia ve halsizlik olabilir (4).

### **Fluoxetine**

Bir diğer SSRI olan fluoxetine depresyon tedavisinde kullanılmakla birlikte premenstrüel distrofik hastalıkların tedavisi için de kullanılmaktadır. Çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, (47) 81 meme kanseri olan kadın ve en azından haftada 14 kez sıcak basması yakınması olan kadınlara 4 hafta boyunca 20 mg/gün fluoxetine ve plasebo verilmiştir. Analiz sonucunda fluoxetine alan kadınların plasebo grubuna göre %20'den daha fazla oranda yakınmaları azalmıştır. Artış önemli bir olmasına rağmen; venlafaxine ile aynı değerlerde görülmektedir. Ancak fluoxetine daha iyi tolere edilebilmektedir. Kontrendikasyonları ve yan etkileri paroxetine ile benzerdir (4).

### **Gabapentin**

Antikonvülzan ajan olan gabapentinin sıcak basması üzerine etkisi halen bilinmemektedir. Günde 900 mg dozda

kullanımının randomize, çift kör, plasebo kontrollü orta ve şiddetli sıcak basması olan, postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada; sıcak basması sıklığı %45 düşerken, şiddeti % 54 düşmüştür (48). Yapılan prospektif ve açık vaka serileri bu bulguları desteklemektedir (47, 49).

Felç ve nöropati hastalarında tedavi için günde 3000-3600 mg'a kadar yüksek dozda kullanılmasına rağmen; sıcak basması için günlük 900 mg/gün ikiye bölünerek kullanılmalıdır. Hipersensitivite bu ilacın kullanımının tek kontrendikasyonudur. Yan etkileri samnolans, güçsüzlük, bitkinliktir (4) .

### **Antihipertansifler**

İki eski antihipertansif ajan clonidine HCI ve metildopa HCI sıcak basması tedavisi için kullanabilmektedir.

### **Clonidine**

İki randomize plasebo kontrollü çalışmada, oral ve transdermal olarak verilen bu ajanların sıcak basması sıklığını % 46- 80'e kadar düşürdüğü saptanmıştır (50,51).

Yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı, halsizlik ve ağız kurumasıdır. Tamoksifen kullanılan meme kanserli kadınlarda yapılan iki randomize plasebo kontrollü çalışmada, clonidine sıcak basmasında etkili bulunmuştur. Sekiz haftalık denemede oral clonidine alan postmenopozal kadında uyumakta zorluk yaşanmasına rağmen; sıcak basması anlamlı oranda azalmıştır (52). Yapılan bir başka çalışmada transdermal clonidine dört hafta boyunca uygulanmıştır. Sıcak basması sıklığı ve şiddeti plasebo grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda azalmıştır. Ancak plasebo grubundan daha fazla yan etki gözlenmiştir. Antihipertansif ajan olan clonidine piyasa ismi "Catapres" "Dixarit" dir. 0.1 mg günlük oral olarak ya da haftada bir transdermal olarak günlük 0,1 mg'a eşdeğer olarak alınabilir. Uyuşukluk, ağızda kuruluk, halsizlik, bradikardi, ilaç kesildikten sonra kan basıncında yükselme ve seksüel disfonksiyon gibi yan etkileri bulunmaktadır. Kontrendikasyonları ise kardiyak sinus nod fonksiyonlarında azalmadır. (53).

### **Metildopa**

Yapılan çalışmalarda günlük doz 500-1000 mg metildopa verildiğinde sıcak basması azaldığı saptanmıştır. MAO inhibitörlerini kullanan hastalar ve aktif hepatik hastalar için kontrendikedir. Metildopa kan basıncını düşürebilir, karaciğer hastalığı ve hemolitik anemi yapabilir. Sedasyon, baş ağrısı, ödem ve kilo alma yan etkileridir (54).

### **Bellergal**

Bu sedatifin sıcak basması için kullanımını destekleyen çok az yayın vardır ve etki mekanizması bilinmemektedir. Tavsiye edilen doz 0,1 mg günde üç kez draje alınımı şeklindedir. Randomize çift kör plasebo kontrollü 72 kadın üzerinde yapılan çalışmada Bellergal sıcak basmasını plasebo gruba göre anlamlı ölçüde düşürmüştür. Kardiyovasküler ve hepatik hastalıklar ve glokom durumunda kullanılmamalıdır. Yan etkileri görme bozukluğu, ağız kuruluğu, halsizlik ve somnolanstır. Bellergal intoksikasyonu ölüme neden olabilir. Barbitüratlar tedaviye eklenebilir (55)

Menopoz yakınmaları için hormon tedavisi alamayan ya da almak istemeyen hastalarda bir seçenek olarak kullanılan antihipertansifler, antipsikotikler, antikonvülzanlar kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda bu ilaçların plasebodan daha etkili oldukları ancak etkilerinin östrojene göre daha zayıf olduğu gösterilmiştir. (56)

### **KAYNAKLAR**

1. Boggs PP, Utian WH. The North American Menopause Society develops consensus opinions Menopause 1998; 5: 67-8.
2. Kronenberg F, Lobo RA. Hot flashes. Treatment of the Postmenopausal Woman. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
3. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türkiye Jinekoloji Obstetrik Derneği: 'Hormon Replasman Tedavisi' Konsensus Sonuçları 2002; 23-24 Kasım: 1-4
4. The North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society Menopause. Menopause 2004; 11(1): 11-33.

5. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003;10: 497-506.
6. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev 2001;1:CD002978 .
7. Al-Azzawi F, Buckler HM, United Kingdom Vaginal Ring Investigator Group. Comparison of a novel vaginal ring delivering estradiol acetate versus oral estradiol for relief of vasomotor menopausal symptoms. Climacteric 2003; 6: 118-27.
8. Buckler H, Al-Azzawi F, Multicentre Trial Group. The effect of a novel vaginal ring delivering estradiol acetate on the climacteric symptoms in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol 2003; 110: 753-9.
9. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 2001; 75: 1065-79.
10. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17 $\beta$ -estradiol dose for treating vasomotor symptoms. Obstet Gynecol 2000; 95: 726-31.
11. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G. et al: Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. Circulation 2005; 112: 3495-500.
12. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-33.
13. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 58-66.
14. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49-57.

15. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-62.
16. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673- 84.
17. Chlebowski RT, Kim JA, Col NF. Estrogen deficiency symptom management in breast cancer survivors in the changing context of menopausal hormone therapy. *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6):776-88.
18. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
19. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED et al., WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 14: 1647-57.
20. Simon JA, Snabes MC. Menopausal hormone therapy for vasomotor symptoms: balancing the risks and benefits with ultra-low doses of estrogen. *Expert Opin Investig Drug*. 2007; 16(12): 2005-20.
21. Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17 $\beta$ -estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 771-9.
22. Panay N. New products and regimens (since 2003). *Climacteric*. 2007; 10(2): 109-14.
23. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-32.
24. Erel CT, Esen G, Seyisoglu H, Elter K, Uras C, Ertungealp E, Aksu MF. Mammographic density increase in women receiving different hormone replacement regimens. *Maturitas* 2001; 40: 151-7.
25. Sendağ F, Coşan Terek M, Özşener S, Öztekin K, Bilgin O, Bilgen I, et al. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001; 76: 445-50.
26. Kayaalp O.S. Östrojenler, Progesterinler ve Antagonistleri. Kayaalp O.S. Editör .*Tıbbi Farmakoloji Ankara* 2000, Bölüm 82: 1387-413.
27. Bullock JL, Massey FM, Gambrell RD. Use of medroxyprogesterone acetate to prevent menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 165-8.
28. Morrison JC, Martin DC, Blair RA, Anderson GD, Kincheloe BW, Bates GW, et al. The use of medroxyprogesterone acetate for relief of climacteric symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 99-104.
29. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Bergaglio M, Sismondi P, Biglia N, et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol* 2002; 13: 883-8.
30. Barton D, Loprinzi C, Quella S, Sloan J, Pruthi S, Novotny P. Depot medroxyprogesterone acetate for hot flashes. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 603-07.
31. Berenson AB, Radecki CM, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 576-82.
32. Tang OS, Tang G, Yip PS, Li B. Further evaluation on long-term depot-medroxyprogesterone acetate use and bone mineral density: a longitudinal cohort study. *Contraception* 2000; 62: 161-4.
33. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, Ryan KL. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA* 1980; 244: 1443-5.
34. Albrecht BH, Schiff I, Tulchinsky D, Ryan KJ. Objective evidence that placebo and oral medroxyprogesterone acetate therapy diminish menopausal vasomotor flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 631-5.
35. Aslaksen K, Frankendal B. Effect of oral medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms in patients with endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61:423-428.
36. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan JA, Vaught NL, DeKrey WL, Fischer T et al. Long term use of megestrol acetate by cancer survivors for the treatment of hot flashes. *Cancer* 1998; 82: 1784-8.
37. Casper RF, Dodin S, Reid RD. The effect of 20  $\mu$ g ethinyl estradiol/1 mg norethindrone acetate (Minestrin), a low-dose oral contraceptive, on vaginal bleeding patterns, hot flashes, and quality of life in symptomatic perimenopausal



- women. *Menopause* 1997; 4: 139-47.
38. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2414-20.
  39. Saraçoğlu F. Menopoz Ve Hormon Replasman Tedavisi. *Turkish Journal Of Geriatrics* 1998 1(2): 76-88.
  40. Fugate SE, Church CO. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother* 2004 38(9): 1482-99.
  41. Brück K, Zeisberger E., Schönbaum E, Lomax P, eds. Adaptive changes in thermoregulation and their neuropharmacological basis. *Thermoregulation: Physiology and Biochemistry*. New York, NY: Pergamon; 1990.
  42. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-63.
  43. Loprinzi CL, Pisansky TM, Fonseca R, Sloan JA, Zahasky KM, Quella SK, et al. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2377-81.
  44. Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: a 2003 update. *Clin Ther*. 2003; 25(8): 2138-54.
  45. Stearns V, Isaacs C, Rowland J, Crawford J, Ellis MJ, Kramer R, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000; 11: 17-22.
  46. Weitzner MA, Moncello J, Jacobsen PB, Minton S. A pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes and associated symptoms in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 337-45.
  47. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-83.
  48. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kieburtz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 337-45.
  49. Albertazzi P, Bottazzi M, Purdie DW. Gabapentin for the management of hot flushes: a case series. *Menopause* 2003; 10: 214-7.
  50. Laufer LR, Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Effect of clonidine on hot flushes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 583-9.
  51. Nagamani M, Kelder ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 561-5.
  52. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 788-93.
  53. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994; 12: 155-8.
  54. Hammond MG, Hatley L, Talbert LM. A double blind study to evaluate the effect of methyl dopa on menopausal vasomotor flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1158-60.
  55. Leberherz TB, French L. Nonhormonal treatment of the menopause syndrome. *Obstet Gynecol* 1969; 33: 795-9.
  56. The North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007; 14(2) 1-17.