

BÖLÜM 30

POSTMENOPOZAL HORMON TEDAVİSİNİN TARTIŞMALI TARİHÇESİ

Ahmet Gürhan POÇAN¹

GİRİŞ

Hormon replasman tedavisinin (HRT) günümüz anlayışı ile kullanımını 1960'larda başlamıştır ve 1990'larda çok yüksek popülerite kazanmıştır. HRT ve postmenopozal kadınların kronik hastalıklar ile ilişkisini araştıran ilk klinik araştırmalar 1990'ların sonunda ABD'de gerçekleştirilmiştir. 2002 yılında Women's Health Initiative (WHI), çalışmasının ilk sonuçlarının duyurulmasının ardından Araştırmanın olumsuz sonuçları kamuoyunda geniş yer bularak bazı kullanıcılar arasında panik yarattı. Medyanın net mesaj HRT'nin tüm kadınlar için yararından daha fazla risk taşımasıydı. Sonraki yıllarda, yeniden analiz edilen WHI verileri ve yeni çalışmalar ile HRT'nin menopoza sonrası erken dönemdeki kadınların kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkisi olmadığı ve hatta koroner arter hastalıklarının azalttığı ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını azalttığı bildirilmesine rağmen kamuoyunun HRT'ye bakışı değişmedi. Hekimlerin genel olarak hastalarına HRT, yeni terminoloji ile hormon tedavisi veya postmenopozal hormon tedavisi önerisinde bulunma oranlarının azalmış olduğu bu durum paralel olarak farmasötik endüstrisinin hormon preparatlarına olan ilgisinin de azalmış olduğu buna karşın tedavi alanındaki boşluğun fitoterapi ve biyoeşdeğer hormon tedavisi kavramları ile doldurulmaya çalışıldığı görülmektedir.

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE MENOPOZ VE TEDAVİSİ

Her kadının hayatında kritik bir dönem olan menopoza kadınların yaşam kalitelerini etkilemekte ve onları çeşitli sağlık sorunları ile karşılaşma konusunda yüksek risk altına sokmaktadır (1,2). Son yıllardaki tıbbi gelişmeler ve buna bağlı olarak beklenen yaşam süresindeki artış ile menopoza sonrası dönemini yaşamakta olan kadınların nüfusu hızla artmaktadır. DSÖ tahminlerine göre göre 2030'da 50 yaş üstü kadın nüfusu bir milyarı aşacak (3). Beklenen yaşam süresindeki bu artışa

¹ Öğr. Gör. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, agpocan@baskent.edu.tr

rağmen menopoz yaşının sabit kalmış olduğu görülmektedir, bu durumda menopoz sonrası yıllar kadınların yaşamının yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (4). Postmenopozal kadınlar sıcak basmaları, gece terlemeleri, uyku bozuklukları, anksiyete, sinirlilik ve duygu durum değişiklikleri gibi çeşitli semptomlar yaşamaktadırlar, (5) öncelikle sıcak basmaları ve gece terlemeleri gibi vazomotor semptomlarının olumsuz etkileri nedeniyle tedavi arama eğilimindedir. Menopoz semptomlarının yönetimi için östrojenin tek başına veya progesteronlar ile kombinasyon halinde kullanıldığı hormon tedavisi (HT) önerilmektedir (6).

17. yüzyılda menstrüel kanın zehirli oluşu menopoz döneminde dışarıya atılmayan zehirin menopozal semptomlara neden olduğuna inanılıyordu ve serviks veya vajene sülük tutturma ile bu zehirli kanın boşaltılabileceğine inanılıyordu. Klinik anlamda menopoz ilk kez 1816'da Fransız jinekolog De Gardenné tarafından "La Menespausie" diye adlandırılmış ve Fransız Hastalığı terimi ile kabul görmüştür (7). 19. Yüzyıl sonlarında over yetmezliği kavramı gündeme geldi ve tedavinin over dokusu ile yapılabileceği ortaya atıldı. 1923 yıllarında ise Allen ve Doisy'nin çalışmaları ile domuz overlerinden östrojen izole edildi ve 1926 yılında ilk ticari amaçlı östrojen kullanıma sunuldu (8). 20. yüzyılda menopozal bozukluklara olan ilgi artmaya başladı, menopozla ilişkili klinik durumlar, 1972 yılında gerçekleştirilen Birinci Uluslararası Östrojen Tedavisi Çalıştayında /1st International Workshop on Estrogen Therapy, Geneva, Switzerland, sıcak basmalarının yanı sıra osteoporoz, kardiyovasküler olaylar, Alzheimer hastalığı ve vajinal atrofi gibi diğer geç başlangıçlı kronik hastalıkları içeren "Hormon Eksikliği Sendromu" olarak tanımlandı. 20. yüzyılın başında, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi /Food and Drug Administration (FDA), sıcak basmaların tedavisi için ilk kez bir östrojen ürünün olan Premarin®'e onay verdi (9).

1960'lardaki feminist hareket, doğum kontrol hapları ile yaygınlaşan hormon içerikli ilaç kullanımını "feminine forever" kavramı ile kadınların ortalama yaşam süresindeki değişikliğe vurgu yaparak menopoz tedavisini teşvik etmiş ve kadınların toplumsal statüsünü de değiştirme yönünde aksiyon almıştır. Wilson'ın 1966'da yayınlanan kitabı, "menopoz bir hormon eksikliği hastalığıdır, tedavi edilebilir ve tamamen önlenebilir" iddiasıyla en çok satanlar listesine girdi. Hormon replasman tedavisi (HRT), kadınların kendilerini östrojen kaybı lanetinden kurtarmalarına ve kadınlıklarını korumalarına olanak tanıyan bir tedavi olarak sunuldu (10,11). 1970'lerde, karşılanmamış östrojen kullanımının artmış endometriyal kanser riski ile ilişkili olduğu bulgusu, HRT'nin itibarı üzerinde kötü bir etki yarattı (12,13). Ziel ve ark. tek başına konjuge estrojen uygulaması ile endometriyal kanser gelişimi arasında olası bir ilişkiyi gözlemlediklerini bildirdiler (12). Takip eden yıllarda araştırmacılar östrojen dozunu azaltmanın ve progeste-

ron ile kombine edilerek uygulanmasının endometrial kanser riskini azaltabileceğini gösterdiler (14). Bu kombine tedavi HRT için yeni bir ilgi uyandırdı. FDA başlangıçta HRT'yi ateş basması tedavisi için onayladı, 1988'de osteoporozun önlenmesi FDA onaylı endikasyonlar arasına dahil edildi (15).

Aynı yıllarda, çok sayıda gözlemsel çalışma (16-19), HRT'nin sadece menopoz semptomlarının tedavisinde değil, aynı zamanda kronik hastalıkların önlenmesinde de çeşitli yararları olduğunu ileri sürmüştür. Böylelikle HRT kullanımını daha da arttı ve postmenopozal kadınlarda HRT'nin kronik hastalıkların önleyici tedavisinde kullanılmasına ve özellikle kardiyovasküler sistemdeki östrojen etkilerine yönelik ilk kılavuz yayınlandı (20-22). Ancak FDA HRT'nin kardiyovasküler sağlık üzerinde iddia edilen olumsuz etkilerini göz önünde bulundurarak kardiyovasküler yararın randomize klinik araştırmalar ile doğrulanmasını şart koştu.

İlk randomize klinik çalışma, kardiyovasküler hastalıkta ikincil koruma çalışması olan Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Kalp ve Östrojen/Progestin Replasman Çalışması (HERS) idi (23). Bu çalışmada bilinen koroner kalp hastalığı olan 2736 postmenopozal kadın 0.625 mg konjuge östrojen ile 2.5 mg medroksiprogesteron asetat veya plasebo alacak şekilde randomize edildi. Dört yıllık takibin ilk yılında HRT grubunda koroner olaylarda artış olduğu ve bu koroner olayların ilk yıldan sonraki yıllarda azalmakta olduğu görüldü (23).

1998 yılında, HRT'nin postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler hastalık ve kanser ilişkili mortalite ile osteoporoz üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan, o güne kadarki en büyük randomize klinik araştırma olan Women's Health Initiative (WHI) başlatıldı. Uterusu intakt olan 16.608 kadın 0,625 mg konjuge östrojen (CEE) ve 2,5 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) kombinasyonu veya plasebo aldı ve uterusu olmayan 10,739 kadına 0,625 mg konjuge östrojen uygulandı. WHI'nin ilk sonuçları yaklaşık olarak 5 yıllık takip süresinin ardından 2002 yılında yayınlandı. İntakt uterusu olan grupta, osteoporotik kırıklar ve kolorektal kanserde azalma ile birlikte koroner kalp hastalığı ve meme kanseri insidansında artış gözlemlendi (24). Bu sonuçlar göz önüne alındığında, risklerin faydalardan ağır bastığı yönünde değerlendirilerek araştırma hasta güvenliği gerekçesi ile erken sonlandırıldı. Araştırma veriler büyük ölçüde basında yeraldı, medyanın mesajı, HRT'nin yarardan çok riskle ilişkili olduğuydu. HRT kullanıcıları arasında paniğe yol açan bu haberler hekimleri HRT reçeteleme konusunda yeni kılavuzlar geliştirmeye zorladı.

Araştırmanın sadece östrojen alan histerektomize kadınlardan oluşan kolu devam etti ve ön veriler 2004'te yayınlandı (25). Çalışmanın bu kolu da 6,8 yıllık takipten sonra iskemik inme riskinde artış olduğuna dair bulgular nedeniyle erken durduruldu. Fakat her iki kolun gönüllüleri tedavi almaksızın takibe devam

edildi. HRT ile ilgili genel mesaj osteoporotik kırık ve kolon kanserinde azalma gibi olumlu etkilerine rağmen meme kanseri ve kardiyovasküler hastalık riskinin artması nedeni ile olumsuz kalmış oldu. Bu gelişmelerin ardından Birleşik Krallık sağlık otoriteleri, HRT hakkında acil bir güvenlik kısıtlaması yayınlayarak, hekimlerin menopozal semptomların giderilmesi için etkili en düşük dozu uygulamalarını duyurdu. Ayrıca asemptomatik postmenopozal kadınlarda yalnızca osteoporozun önlenmesi için ilk basamak tedavi olarak hormon kullanmamasını tavsiye etti.

O yıllardan bu yana WHI çalışmasının tasarımı ve sonuçları hakkında yorumlar devam etti ve sonuçlarının çoğu kapsamlı bir şekilde tartışıldı. WHI'nin önemli bir kısıtlılığının katılımcıların çoğunun ileri yaşta hastalar olduğu ve tanı almış kalp hastalığı bulunan kadınların hariç tutulmayarak metod hatası yapıldığı görüşü savunuldu ve daha genç kadınlarda sonuçların daha farklı olacağı gündeme getirildi. WHI ve önceki gözlemsel çalışmalar arasındaki çelişkili bulguların, katılımcıların yaş gruplarındaki belirgin farkın bir sonucu olduğu öne sürüldü. Daha önceki yıllarda gerçekleştirilen gözlemsel araştırmalar, menopozun ilk yıllarında HRT'ye başlayan semptomatik kadınları içerirken, WHI çalışmasına katılan kadınlar asemptomatik, daha yaşlı (ortalama yaş 63) ve sıklıkla menopoz başlangıcından itibaren 10 yıldan fazla süre geçmiş olan kadınlardan oluşmakta idi. Bu bilgilere dayanarak HRT'nin yararları açısından postmenopozal ilk yılları içeren bir "fırsat penceresi dönemi"nin var olabileceği öne sürüldü (26). Ayrıca, araştırmada sadece oral yol ile uygulanan CEE ve MPA kullanılmış olduğu için diğer HRT formülasyonlarının, uygulama yöntemlerinin güvenliği ve etkinliği hakkında bilgi veremeyecek olduğu görüşü savunuldu.

Sonuç olarak WHI gerek doktorlar gerekse hastalar açısından hormon replasman tedavisinin küresel algısı üzerinde olumsuz bir etki yaratarak HRT kullanımında belirgin bir düşüşe yol açtı. Birçok hekim HRT vermeyi azalttı ve çok sayıda kadın HRT'yi hemen bıraktı.

Yukarıda belirtilmiş olunduğu gibi WHI gönüllüleri tedavi verilmeksizin takibe devam edildi. Takip verileri yaş sınıflandırması dahil edilerek sonraki yıllarda yayınlanmıştır (27-30). WHI verilerinin yeniden analiz edildiği çalışmalarda ve bir meta-analizde daha genç kadınlarda (50-59 yaş) veya erken postmenopozal kadınlarda (menopoz başlangıcından sonraki ilk 10 yıl içinde) HRT kullanımının kardiyovasküler sistem üzerinde yararlı etkiye sahip olduğu, koroner hastalıklarda azalma ve tüm nedenlere bağlı mortalitede düşüş sağladığı gösterilmiştir (29,31-34). Ayrıca, Danimarka'da 2012 tarihli büyük bir çalışmada menopozdan hemen sonraki 10 yıl boyunca kombine HRT alan sağlıklı kadınlarda kalp hastalığı ve kalp hastalığına bağlı ölüm riskinin azaldığını göstermiştir (35).

HRT'nin yıllar içindeki öyküsü incelendiğinde, kullanım oranları eğrisinin 1960'larda ve WHI verilerinin yayınlanmasından hemen önceki 1999-2000 yıllarında zirve yaptığı, bu yıllardan sonra, birçok ülkede HRT kullanımında ani bir düşüş olduğu görülmektedir (36). Örneğin, HRT kullanımını ABD'de %46 ve Kanada'da %28 oranında azalmıştır (37,38). Benzer veriler Almanya (39) ve Birleşik Krallık (40) gibi Avrupa ülkelerinde de gözlenmiştir.

HRT kullanımı menopoz sonrası kadınların sağlığına gerçekten zararlı etki gösteriyor ise kullanımındaki bu büyük azalmanın kadın sağlığında bir iyileşme ile sonuçlanmasını gerektirirdi. WHI yayınlarını takiben hormonla ilişkili kanserler, kardiyovasküler hastalık ve osteoporotik kırık insidansındaki epidemiyolojik eğilimlerin veya değişikliklerin analiz edildiği yayınlar incelendiğinde HRT'nin kadın sağlığında oynadığı role ilişkin etkilerin beklenenden farklı olduğu görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. WHI sonrası yıllarda kronik hastalıklara ilişkin epidemiyolojik değişiklikler

Meme Kanseri	Azaldı veya Değişmedi
Endometriyal Kanser	Arttı
Kardiyovasküler Hastalık	Arttı veya Değişmedi
Kemik Kırıkları	Arttı veya Değişmedi

HRT VE MEME KANSERİ

HRT'nin meme güvenliği ve meme kanseri mortalitesi üzerindeki etkisine ilişkin veriler çoğunlukla tartışmalı olmuştur. 1990'larda yapılan meta-analizlerin ve gözlemsel çalışmaların çoğu, östrojen kullanımıyla meme kanseri riskinde bir artış olmadığını göstermektedir (41). Bununla birlikte kombine östrojen-progesteron tedavilerinin doz ve kullanım süresi ilgili bazı risk artışları gösterdiği bildirilmiştir (42).

WHI, konjuge östrojen ve medroksiprogesteron asetat kombinasyonu ile tedavi edilen kadınlarda meme kanseri riskinde artış bildirmiştir (24), bu risk 5,6 yıllık tedaviden sonra plasebo kullanıcılarına göre daha yüksektir (43,44). Kombine tedavini tam tersine meme kanseri riski yalnızca konjuge östrojenle tedavi edilen kadınlarda, plasebo kullanıcılarına göre anlamlı derecede düşüktü (43,45). WHI çalışmasının yayınlanmasından sonra medya tarafından üzerinde durulan önemli ancak yanlış bir düşünce, HRT'nin "de novo" meme kanserine neden olduğuydu. Okült tümörlerin biyolojisinin analiz edilmesinden sonra, HRT ile meme güvenliği hakkındaki mevcut görüş değişti. Modern düşünce, östrojenin meme

üzerine karsinojenik olmayan ancak gizli tümör hücreleri üzerinde ilerletici yönde bir etkiye sahip olabileceği ve bu etkinin muhtemelen bir östrojen-progesteron kombine tedavisi ile daha fazla olacağı yönündedir (46).

WHI sonuçlarının yayınlanmasını ve buna bağlı olarak HRT kullanımındaki düşüşü takiben, meme kanseri insidansında eş zamanlı bir düşüş öngörülürü söz konusu oldu. 2001 ve 2003 yılları arasında meme kanseri insidansı verileri ile ilgili ilk yayın Clarke ve ark tarafından yapıldı (47). Yazarlar, WHI yayınından sonra kuzey Kaliforniya'da HRT kullanımının %68 azaldığını ve aynı zamanda meme kanseri insidansının %10 azaldığını bildirdiler. 2001 ve 2004 yılları arasında Kaliforniya'da yapılan bir çalışma (48) benzer şekilde meme kanseri insidansındaki düşüşün HRT kullanımındaki azalmayla ilişkili olduğunu öne sürdü. Bu veriler, 2003'te meme kanseri insidansında %6,7'lik bir düşüş gösteren Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verileri ile uyumluydu (36). Diğer batı ülkelerinde HRT kullanımının azalmasından sonra meme kanseri insidansında bir azalma olduğunu belgelediler. Almanya'da meme kanseri insidansı, 2002'den 2005'e kadar yılda %8,8 azaldı ve HRT kullanımında neredeyse %50 azalma oldu (49). Fransıda meme kanseri oranı 2003'ten 2007'ye %14,7 oranında azalmış, HRT kullanımını 2001 ile 2007 yılları arasında %32'den %11'e düşmüştür (50). Avustralya'da 2003'te meme kanseri insidansında %6,7'lik bir düşüş ve 2001 ile 2003 arasında HRT kullanımında eş zamanlı olarak %8'lik bir azalma görüldü (51). Kanada'da, 2002'den 2004'e kadar her yıl meme kanseri insidansında %8'lik bir azalma gözlemlendi ve HRT kullanımında %15'lik bir azalma görüldü (52).

İtalya, Hollanda ve İspanya'da 2002'den sonra hormon replasman tedavisi uygulama oranlarındaki mutlak düşüş, meme kanseri oranlarında bir düşüşe dönüşmedi. Ayrıca, İngiltere'de HRT kullanımının 2000 yılı sonrasında düşüş göstermesine rağmen, meme kanseri insidansı 1999'dan 2006'ya kadar yılda sadece %0,8 azaldı (53). Verilerdeki bu farklılıklar meme kanserinde HRT dışındaki diğer faktörlerin de etkili olabileceği anlamına gelebilir. Bir olasılıkta bu verilerin ulusal meme kanseri tarama programlarındaki değişikliklerle ya da kadınların tarama programlarına olan ilgi durumları ile açıklanabilir. Daha genç yaş gruplarında yüksek mamografi oranları ve yaygınlaştırılan tarama uygulamalarını takip eden yıllarda meme kanseri insidansının daha fazla olmasına neden olmuş olabilir ve diğer yandan meme kanseri insidansında düşüşe işaret eden veriler erken teşhis edilen insitu hastalıkların bir neticesi olarak açıklanabilir (54-56).

HRT VE ENDOMETRİYAL KANSER

Karşılanmamış östrojen kullanımı artmış endometrial kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (12) ve uterusu intakt kadınlarda östrojen tedavisinin bir progestin mo-

lekülü ile birlikte verilmesi önerilmiştir (14,57). Kombine HRT ile endometrial kanser riskinin azaldığına dair kanıtlar, 10.000'de yedi daha az endometrial kanser vakası gösteren HERS çalışmasında iyi temsil edilmiştir (24,58). Benzer şekilde, Milyon Kadın Çalışması, kombine HRT tedavisinin endometriyal kanser riskini azalttığını bildirmiştir (59). Sürekli kombine tedavi, ardışık tedaviye göre daha iyi endometriyal güvenliğe sahiptir (60,61). Finlandiya'da yapılan geniş bir vaka kontrol çalışması (62), ardışık tedavinin, kullanıldığında endometrial kanser riskini artırdığını göstermiştir.

Farklı progestagen türlerinin endometriyal etkilerinin değerlendirildiği iki gözlemsel çalışmada, en sık kullanılan progestin molekülleri, noretisteron asetat ve medroksiprogesteron asetat, endometrial kanserden korumada farklılık göstermemiştir (61,62). 200 mg/gün dozunda ayda 12-14 gün ardışık olarak uygulanan oral mikronize progesteron, beş yıla kadar kullanım için endometriyal koruma için etkili olduğu gösterilmiştir (63). Bununla birlikte, E3N kohort çalışmasında beş yıldan uzun tedaviler için, oral mikronize progesteron veya didrogesteron ile kombine kullanımı artmış endometriyum kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (64,65).

WHI sonrası yıllarda yani WHI yayını ve HRT reçetesindeki düşüşün ardından 2001 ve 2012 yılları arasında endometrial karsinom oranları arttı (66). Benzer şekilde, İngiltere'de, Martin ve arkadaşları 2002'den sonra endometriyal kanser ilişkili yıllık ilave dokuz mortalite gözlemlenildi (56).

HRT'NİN KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Kardiyovasküler olayların insidansı postmenopozal kadınlarda artar, özellikle şiddetli vazomotor semptomları olanlarda bu oran daha da yüksektir. Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) çalışması verilerinin sıcak basmaları olan kadınların menopoz semptomları olmayan kadınlara göre daha yüksek sıklıkta subklinik KVH'a sahip olduğunu göstermiştir (67-69). Subklinik hastalık tanımı aort kalsifikasyonu, bozulmuş endotelial fonksiyon ve yüksek intima media kalınlığı ile yapılmıştır. HRT'nin KVH için risk faktörlerini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (70-74). Bu çalışmaların aksine WHI'da durum böyle değildi (24). HRT'nin menopozdan yıllar sonra ve asemptomatik kadınlara verildiği WHI çalışmasının sonuçlarının HRT'nin koroner kalp hastalığı, felç ve venöz tromboembolizme karşı koruyucu etkisini doğrulamaması şaşırtıcı değildir. Yaş sınıflandırması yapılarak verilerin yeniden analizi, menopozun ilk 10 yılı içinde olan kadınlarda HRT uygulamasının koroner arter hastalığı ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranını azalttığını bildirmiştir (29). Çalışmanın kümülatif verilerini kullanan iki meta-analiz, 60 yaşından genç veya 10 yıldan daha kısa bir süre önce

menopoza giren kadınlarda KVH ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma bildirilmiştir (31,32). Daha güncel randomize çalışmalar, Early versus Late Intervention with Estradiol (ELITE) ve Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) çalışmaları zamanlama hipotezini test etmiş ve genç kadınlarda HRT'nin koruyucu bir etkisi olduğunu bildirmiştir (76,77). Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS), plaseboya karşı HRT ile 10 yıllık tedaviden sonra aynı bulguları bildirmiştir (35).

Yukarıdaki verilerden, tedavi almayan 60 yaşın üzerinde semptomatik postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler olaylarda artışa olabileceği beklenebilir (78). ABD'de, 1990'ların ortası ve 2002 ile 2006 yılları arasındaki iki dönem arasında erkek ve kadın ölümlerini karşılaştıran yazıda aynı zaman diliminde erkek ölümlerinde azalma, kadın ölümlerinde ise artış bildirildi (79). İngiltere kaynaklı bir çalışma WHI yayınına takiben gerçekleşen HRT kullanımı azalmasından sonraki yıllarda miyokard enfarktüsleri ve inmelere artış bildirmektedir (56). Yukarıda bahsedilenlerden farklı olarak 2002'den sonra ABD'de yapılan bir ekolojik çalışma, HRT kullanımındaki düşüş ile akut miyokard enfarktüsü insidansında azalma arasında bir korelasyon bildirmektedir (80).

HRT VE OSTEOPOROTİK KIRIKLAR

Postmenopozal osteoporoz östrojen yoksunluğunun bir sonucudur (81,82). Klinik araştırmalar, her türlü HRT'nin kemik dönüşümünü azaltabildiğini, kemik geriye almasını azaltıp kemik mineral yoğunluğunu artırabildiğini göstermiştir. Hem yüksek kemik döngüsü hem de düşük kemik mineral yoğunluğu, kemik kırıkları için risk faktörleridir. HRT'nin kemik kırıkları üzerindeki varsayılan önleyici etkisi birçok gözlemsel çalışma tarafından bildirilmiştir (83,84). WHI, HRT'nin vertebral ve kalça kırıklarını yaklaşık %34 oranında azaltmadaki net etkinliğini gösteren ilk randomize araştırmadır (24). Benzer veriler DOPS çalışmasında da elde edilmiştir (85).

Bilindiği üzere WHI çalışmasının güvenlik nedeni ile durdurulması ve tedavi kesilmesine rağmen randomize edilmiş hastaların takiplerine devam edilmiştir. Bu uzun dönem verilerin yayınlanmış olduğu bir araştırmada HRT'nin kesilmesinden beş yıl sonra dahi kırıklarda artış görülmediği bildirilmiştir (86). 15 yıllık hasta takip verilerinin yayınlanmış olduğu başka bir çalışmada beş yıldan daha uzun süre HRT kullanan kadınlarda kemik koruyucu etkinin devam etmekte olduğu bildirilmektedir (87). Sigorta kurumları verilerinin incelenerek kırık kodla-

rının tarandığı bir araştırmada, WHI'nin yayınlanmasını takip eden üç yıl içinde menopoz sonrası kadınlarda kırık riskinin arttığı bulunmuştur (88). Hormon tedavisini bırakan kadınların, tedaviye devam edenlere kıyasla daha yüksek kırık riskine sahip olduğunu bildiren çalışmada postmenopozal hormon kullanımının kadın sağlığı üzerinde önemli bir etkisi olduğu hususu üzerinde durulmuştur (89).

SONUÇ

HRT'nin tartışmalı tarihçesi, aynı zamanda menopoz sonrası tüm klinik durumların tedavisinin de tarihçesidir. Bu tarihçeyi özetlemek gerekir ise hormon replasmanının semptomlar üzerindeki etkileri hemen görüldü ve ilk başta hızla artan östrojen kullanımı ile karşılaşıldı. Bu yıllarda endometriumdaki yan etkileri ve komplikasyonları hakkında bilgi eksikliği, HRT kullanımını sınırlayan sonuçlara yol açtı. Sonraki yıllarda progesterin ile kombinasyonunun olumlu neticeleri HRT'nin yaygın kullanımına izin verdi. Ne yazık ki, HRT kullanımındaki artış ve konsolidasyon, uygunsuz bir şekilde tasarlanmış, aynı uygunsuz bakış açısı ile analiz edilmiş ve raporlanmış olan WHI çalışmasının yayınlanmasıyla aniden durdu. Veriler kadın sağlığına yönelik aşırı bir zararı belgeleyecek kadar güçlü olmadığı halde temelde birçok semptomatik kadını etkili bir tedaviden mahrum bıraktı. Elde edilen kanıtlar sadece medroksiprogesteron asetat ve konjuge östrojen ile alakalı olmasına rağmen başlangıçta tüm hormon rejimlerini kapsayacak biçimde jeneralize edilerek yorumlandı. Bu çalışmanın yarattığı etkiye ilişkin olumsuz kanaat sahibi olursa da "hakkını teslim etmek gerekir" şöyleki; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLB) tarafından desteklenen Amerika Birleşik Devletlerinde 1999 yılında 40 merkezden hasta kaydedilerek başlayan bu geniş çalışmanın ilk sonlanım yılı olan 2005 yılından itibaren en sonuncusu 2019 yılında yapılan dört eklenti ile araştırmanın takip süresi uzatılmış olup 2023 yılı itibarı ile halen takipleri sürmektedir. Çalışma grubu zamanla bir enstitü haline dönüşmüş ve 300'den fazla araştırmacıya çalışma verilerini açarak yeni yayınlar yapılmasına imkan sağlamıştır. WHI verilerinin yeniden analizi ile yapılan yayınlarda HRT'nin menopoz başlangıcından itibaren 10 yıl içinde verildiğinde oldukça faydalı olduğu görüşü pekiştirilmiştir. Ayrıca WHI sonrası hormon tedavisinden kaçınılan yıllarda semptomatik kadınların tedavisi için yeni arayışlara girilmesi araştırmacıların fitoterapi gibi alternatif tedaviler ve biyoeşdeğer hormon tedavisi gibi yeni bakış açılarına yönelmelerine imkan sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Nosek M, Kennedy HP, Gudmundsdottir M. Distress during the menopause transition. A rich contextual analysis of midlife women's narratives. *SAGE Open* 2012; 2(3).
2. Harris MT. Menopause: the need for a paradigm shift from disease to women's health. *PhD thesis*, Southern Cross University, Lismore, NSW: 2013.
3. Rubinstein H. The meanings of menopause: identifying the bio-psycho-social predictors of the propensity for treatment at menopause. *PhD thesis*, Lucy Cavendish College, The University of Cambridge, 2013.
4. Al-Safi ZA, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril*. 2014;101(4):905-915. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.032.
5. Brandi C. The effects of yoga participation on symptoms associated with menopause: a mixed methods study. *A Dissertation Presented to the Graduate School of Clemson University*, Clemson University, 2013; Paper 1241.
6. Reid RL, Blake J, Abramson B, et al. Menopause and Osteoporosis Update 2009. SOGC Clinical Practice Guideline No. 222, January 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(1):S1-S49
7. Hassa H, *Postmenopozal Dönemde Östrojen, Progesteron Destek Tedavisi ve Androjenlerin Tedavideki Yerleri ile Nonhormonal Tedavi Yöntemleri*, Eskişehir: Organon; 2000.
8. Arslan H, Hormon Replasman Tedavisi, Demir C (Ed.), *Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları IV* içinde. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2022. p. 381-387
9. Kling J, The Strange Case of Premarin *Modern Drug Discovery* 2000. (22/01/2023 tarihinde <http://pubs.acs.org/subscribe/archive/mdd/v03/i08/html/kling.html> adresinden ulaşılmıştır)
10. Murtagh MJ, Hepworth J. Menopause as a long-term risk to health: implications of general practitioner accounts of prevention for women's choice and decision-making. *Sociol Health Illn*. 2003;25(2):185-207. doi:10.1111/1467-9566.00331.
11. Kohn GE, Rodriguez KM, Hotaling J, Pastuszak AW. The History of Estrogen Therapy. *Sex Med Rev*. 2019;7(3):416-421. doi:10.1016/j.sxmr.2019.03.006
12. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med*. 1975;293(23):1167-1170.
13. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, et al. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med*. 1975;293(23):1164-1167. doi:10.1056/NEJM197512042932302.
14. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5 Pt 1):1213-1223. doi:10.1016/s0002-9378(94)70129-6.
15. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):220-231. doi:10.1038/nrendo.2016.164.
16. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*. 1997;336(25):1769-1775.
17. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-e532. doi:10.1161/CIR.0000000000000912.
18. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*. 1991;20(1):47-63. doi:10.1016/0091-7435(91)90006-p.
19. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med*. 1991;325(11):756-762. doi:10.1056/NEJM199109123251102.
20. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016;254:282-290.

21. American Medical Association. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 1992;117(12):1038-1041. doi:10.7326/0003-4819-117-12-1038
22. Lobo RA, Whitehead M. Too much of a good thing? Use of progestogens in the menopause: an international consensus statement. *Fertil Steril.* 1989;51(2):229-231. doi:10.1016/s0015-0282(16)60481-8.
23. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280(7):605-613. doi:10.1001/jama.280.7.605.
24. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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(3):321-333. doi:10.1001/jama.288.3.321.
25. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(14):1701-1712.
26. Hodis HN, Mack WJ. A "window of opportunity:" the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res.* 2011;1379:244-252. doi:10.1016/j.brainres.2010.10.076.
27. Stuenkel CA, Gass ML, Manson JE, et al. A decade after the Women's Health Initiative--the experts do agree. *Menopause.* 2012;19(8):846-847.
28. Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):336-340. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.033.
29. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353-1368. doi:10.1001/jama.2013.278040.
30. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative [published correction appears in Arch Intern Med. 2006 Apr 10;166(7):759]. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):357-365.
31. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis [published correction appears in J Gen Intern Med. 2008 Oct;23(10):1728]. *J Gen Intern Med.* 2006;21(4):363-366. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x.
32. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2004;19(7):791-804. doi:10.1111/j.1525-1497.2004.30281.x.
33. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD002229. Published 2015 Mar 10.
34. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause [published correction appears in JAMA. 2008 Mar 26;299(12):1426]. *JAMA.* 2007;297(13):1465-1477. doi:10.1001/jama.297.13.1465.
35. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012;345:e6409. Published 2012 Oct 9. doi:10.1136/bmj.e6409.
36. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1670-1674. doi:10.1056/NEJMs070105.
37. Buist DS, Newton KM, Miglioretti DL, et al. Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):1042-1050.

38. Guay MP, Dragomir A, Pilon D, et al. Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(1):17-27. doi:10.1002/pds.1273.
39. Heitmann C, Greiser E, Dören M. The impact of the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial 2002 on perceived risk communication and use of postmenopausal hormone therapy in Germany. *Menopause.* 2005;12(4):405-411. doi:10.1097/01.GME.0000153890.77135.00.
40. Menon U, Burnell M, Sharma A, et al. Decline in use of hormone therapy among postmenopausal women in the United Kingdom. *Menopause.* 2007;14(3 Pt 1):462-467. doi:10.1097/01.gme.0000243569.70946.9d.
41. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA.* 2002;288(7):872-881. doi:10.1001/jama.288.7.872.
42. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [published correction appears in *Lancet* 1997 Nov 15;350(9089):1484]. *Lancet.* 1997;350(9084):1047-1059.
43. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(3):296-305. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0494.
44. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas.* 2006;55(2):103-115. doi:10.1016/j.maturitas.2006.05.004.
45. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):476-486. doi:10.1016/S1470-2045(12)70075-X.
46. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF. Modeling of the growth kinetics of occult breast tumors: role in interpretation of studies of prevention and menopausal hormone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(7):1038-1048. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0043.
47. Clarke CA, Glaser SL, Uratsu CS, et al. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):e49-e50. doi:10.1200/JCO.2006.08.6504.
48. Robbins AS, Clarke CA. Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3437-3439. doi:10.1200/JCO.2007.11.4132.
49. Katalinic A, Lemmer A, Zawinell A, et al. Trends in hormone therapy and breast cancer incidence - results from the German Network of Cancer Registries. *Pathobiology.* 2009;76(2):90-97. doi:10.1159/000201677.
50. Séradour B, Allemand H, Weill A, et al. Sustained lower rates of breast cancer incidence in France in 2007. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(3):799-800. doi:10.1007/s10549-010-0779-1.
51. Canfell K, Banks E, Moa AM, et al. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust.* 2008;188(11):641-644. doi:10.5694/j.1326-5377.2008.tb01821.x.
52. De P, Neutel CI, Olivotto I, et al. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy in Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(19):1489-1495. doi:10.1093/jnci/djq345.
53. Parkin DM. Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy?. *Eur J Cancer.* 2009;45(9):1649-1653. doi:10.1016/j.ejca.2009.01.016.
54. Kliever EV, Demers AA, Nugent ZJ. A decline in breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 2007;357(5):509-513.
55. Breen N, A Cronin K, Meissner HI, et al. Reported drop in mammography : is this cause for concern?. *Cancer.* 2007;109(12):2405-2409. doi:10.1002/cncr.22723.

56. Martin RM, Wheeler BW, Metcalfe C, Gunnell D. What was the immediate impact on population health of the recent fall in hormone replacement therapy prescribing in England? Ecological study. *J Public Health (Oxf)*. 2010;32(4):555-564. doi:10.1093/pubmed/fdq021.
57. North American Menopause Society. Achieving Long-Term Continuance of Menopausal ERT/HRT: Retracted: Consensus Opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 1998;5(2):p 69-76.
58. Hulley SB, Grady D. The WHI estrogen-alone trial--do things look any better?. *JAMA*. 2004;291(14):1769-1771. doi:10.1001/jama.291.14.1769.
59. Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005;365(9470):1543-1551. doi:10.1016/S0140-6736(05)66455-0.
60. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. 2016; 91: 25-35. doi:10.1016/j.maturitas.2016.05.013.
61. Mørch LS, Kjaer SK, Keiding N, et al. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: A nationwide cohort study. *Int J Cancer*. 2016;138(6):1506-1515. doi:10.1002/ijc.29878.
62. Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, et al. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study. *Int J Cancer*. 2011;128(7):1644-1651. doi:10.1002/ijc.25762.
63. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric*. 2016; 19(4): 316-328. doi:10.1080/13697137.2016.1187123.
64. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study [published correction appears in *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jan;107(2):307-8]. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103-111. doi:10.1007/s10549-007-9523-x.
65. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol*. 2014;180(5):508-517. doi:10.1093/aje/kwu146.
66. Wachtel MS, Yang S, Dissanaika S, Margenthaler JA. Hormone Replacement Therapy, Likely Neither Angel Nor Demon. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138556. Published 2015 Sep 18. doi:10.1371/journal.pone.0138556.
67. Thurston RC, Kuller LH, Edmundowicz D, et al. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause*. 2010;17(2):256-261. doi:10.1097/gme.0b013e-3181c1ad3d.
68. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, et al. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011;18(4):352-358. doi:10.1097/gme.0b013e-3181fa27fd
69. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1199-1206. doi:10.1210/jc.2009-2262
70. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995, 273, 199-208.
71. Herrington DM, Werbel BL, Riley WA, et al. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):2030-2037. doi:10.1016/s0735-1097(99)00128-x.
72. Futterman LG, Lemberg L. Lp(a) lipoprotein--an independent risk factor for coronary heart disease after menopause. *Am J Crit Care*. 2001;10(1):63-67.
73. Störk S, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17beta-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis*. 2002;165(2):301-307. doi:10.1016/s0021-9150(02)00242-3

74. Guzic-Salobir B, Keber I, Seljeflot I, Arnesen H, Vrabic L. Combined hormone replacement therapy improves endothelial function in healthy postmenopausal women. *J Intern Med.* 2001;250(6):508-515. doi:10.1046/j.1365-2796.2001.00910.x.
75. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation.* 2001;104(15):1773-1778.
76. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1221-1231.
77. Miller VM, Naftolin F, Asthana S, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned?. *Menopause.* 2019;26(9):1071-1084.
78. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015, 100, 4588–4594.
79. Kindig DA, Cheng ER. Even as mortality fell in most US counties, female mortality nonetheless rose in 42.8 percent of counties from 1992 to 2006. *Health Aff (Millwood).* 2013;32(3):451-458.
80. Shetty, K.D.; Vogt, W.B.; Bhattacharya, J. Hormone replacement therapy and cardiovascular health in the United States. *Med. Care* 2009, 47, 600–606.
81. Ilesanmi-Oyelere BL, Schollum L, Kuhn-Sherlock B, et al. Inflammatory markers and bone health in postmenopausal women: A cross-sectional overview. *Immun. Ageing* 2019, 16, 15.
82. Ginaldi L, De Martinis M, Saitta S, et al. Interleukin-33 serum levels in postmenopausal women with osteoporosis. *Sci. Rep.* 2019, 9, 3786.
83. Banks E, Beral V, Reeves G, et al. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004, 291, 2212–2220.
84. Grodstein F, Stampfer MJ, Falkeborn M, et al. Post-menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and hip fracture in a cohort of Swedish women. *Epidemiology* 1999, 10, 476–480.
85. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women. Results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000, 36, 181–193.
86. Watts NB, Cauley JA, Jackson RD, et al. Women's Health Initiative Investigators. No Increase in Fractures After Stopping Hormone Therapy: Results From the Women's Health Initiative. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017, 102, 302–308.
87. Saarelainen J, Hassi S, Honkanen R, et al. Bone loss and wrist fractures after withdrawal of hormone therapy: The 15-year follow-up of the OSTPRE cohort. *Maturitas* 2016, 85, 49–55.
88. Islam S, Liu Q, Chines A, Helzner E. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000-2005. *Menopause.* 2009;16(1):77-83.
89. Karim R, Dell RM, Greene DF, et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: Results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011, 18, 1172–1177.