

MENOPOZDA HORMON TEDAVİSİNİ TERK ETMELİ MİYİZ ?

Mehmet Aral ATALAY, Emine Emsal DURUSOY, Mehpere TÜFEKÇİ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Hormon tedavisi (HT); postmenopozal bir kadının azalan hormon ya da hormonlarının, overlerden salgılanan düzeylerde olmasa da yerine konulması ile hormon yetmezliğine bağlı gelişen olumsuz durumların ortadan kaldırılmasını hedefleyen tedavi biçimidir. En temel endikasyon hipoöstrojenemi ve ona bağlı görülen olumsuz durumlardır. Vajinal atrofi, idrar inkontinansı gibi genitoüriner semptomlar, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk varlığı HT için öngörülen diğer ana endikasyonlardır. Ancak, hem östrojenlerin hem de östojen/progestajen kombinasyonlarının kullanıldığı HT protokolleri postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri gelişim riski ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, HT preparatlarının, düşünüldüğünün aksine kardiyovasküler hastalıklar ve tromboembolik olaylarla ilişkili koruyucu etkilerinin bulunmadığı gösterilmiştir. Günümüzde yeni verilerin ışığı altında, HT'ne eskiden olan ilgi kaybolmaktadır. Bununla birlikte HT'ne alternatif tedaviler geliştirilmiştir. Bunların arasında Tibolon, mikronize testosteron, dihidroepiandrosteron, selektif serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), selektif östrojen reseptör modülatörleri, kombine oral kontraseptifler ve fitoöstrojenler gösterilebilir. Ancak, menopozal semptomlar ve genitoüriner atrofi üzerinde en etkin tedavi olarak HT görülmektedir. Yine, osteoporoz ve postmenopozal kemik kırıklarının önlenmesinde HT'nin etkin olduğu bildirilmektedir. Ailesel kanser hikayesi olmayan prematür overyan yetmezlik olgularında ve erken menopozda HT ilk düşünülmesi gereken tedavi seçeneğidir. Günümüzde, belirttiğimiz endikasyonlarla, menopozal HT'nde mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir. HT'ne karar verilmişse, toplam sürenin 5 yıldan kısa tutulmasında fayda vardır.

Anahtar kelimeler: endometrium kanseri, hormon tedavisi, kolon kanseri, meme kanseri, menopoz, östrojen, progestajen, tromboembolizm
Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 4, Sayfa: 242- 9

SHOULD WE GIVE UP HORMONE TREATMENT IN MENOPAUSE ?

SUMMARY

Hormone treatment (HT) is an add back regimen of declining hormone or hormones in a postmenopausal woman in order to eliminate unfavorable conditions caused by hormone deficiency, although it does not meet the actual levels secreted from the ovary. Leading indications are hypoestrogenemia and disturbing symptoms related to hypoestrogenic state. Vaginal atrophy, genitourinary symptoms like urinary incontinence, increased risk for osteoporosis and cardiovascular diseases are the other main concerns of HT. On the other hand, postmenopausal women who were treated with HT protocols including estrogen preparations as well as estrogen/progestogen combinations have been indicated as being exposed to increased risk for breast cancer development. Moreover, HT preparations were demonstrated to be ineffective in protection from cardiovascular diseases and thromboembolic events, in contrast to the prior beliefs. Therefore, today in the light of new data, use of hormone therapy in postmenopausal women seems to lose its relevance. Nevertheless, alternative therapies have been developed to serve for the relief of menopausal

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Mehmet Aral Atalay, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: (0539) 376 00 24
e-posta: maralatalay@gmail.com

Alındığı tarih: 20.06.2012, revizyon sonrası alınma: 25.01.2013, kabul tarihi: 03.03.2013, online yayın tarihi: 04.03.2013

disorders. Among them, tibolone, micronized testosterone, dihydroepiandrosterone, selective serotonin noradrenaline re-uptake inhibitors (SNRIs), selective estrogen receptor modulators, combined oral contraceptives and fitoestrogens could be preferred. For all that, the most efficacious treatment on menopausal and genitourinary symptoms seems to be HT, yet. Furthermore, HT was indicated to be effective on osteoporosis and reducing postmenopausal bone fractures. HT should be the first choice of treatment in patients with premature ovarian failure and early onset menopause without any familial history of cancer. At the present time, it is advised to use hormone treatment choosing the appropriate preparation with the lowest effective dose with respect to above mentioned indications. If HT was introduced, there are valuable recommendations to keep the duration of therapy less than 5 years.

Key words: breast cancer, colon cancer, endometrial cancer, estrogen, hormone therapy, menopause, progestogen, thromboembolism

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 4, Pages: 242- 9

GİRİŞ

Tipik olarak olgun kadın kavramı 40 ve daha büyük yaşta doğurganlığını tamamlamış kadınları kapsamaktadır. Bu kadınların çoğu 40'lı yaşların sonlarında menopozal geçiş dönemine girer. Genetik olarak kodlanması nedeni ile de fizyolojik olarak kabul edilen bu geçiş dönemi 51-56 yaş arasında tamamlanır. Son dönemlerde özellikle ortalama yaşam süresinin de artmasına bağlı olarak, fizyolojik olarak görülen östrojen yetmezliği uzun süreli östrojen yetmezliğinin negatif etkileri nedeniyle patolojik bir süreç haline gelmiştir. Overin yaşlanmasından sonra düşen östrojen seviyelerinin bir çok doku üzerine spesifik etkileri mevcuttur. Düşük östrojen seviyeleri vazomotor ve genitoüriner semptomların yanı sıra osteopeni, osteoporoz, cilt incilmesi, memede yağ dokusu içeriğinin artması gibi metabolik ve yapısal değişikliklere neden olur. Sonuç olarak, postmenopozal kadınlarda yaşlanmaya ve östrojen seviyelerinin azalmasına bağlı bireysel yaşam koşullarını olumsuz yönde etkileyen özel sorunlar gözlenir. Bakıldığında, bu östrojen yetmezliği bir çok kadında tedavi edilmesi gereken düzeydedir, ancak kadınların % 20 den azı hormon tedavisi (HT) almaktadır.

Hormon tedavisi nedir?

Menopozun da hipotiroidi gibi bir yetersizlik hastalığı olarak görülmesi nedeniyle yerine koyma tedavisi olarak HT kavramı oluşmuştur ve HT'nin değişik şekilleri tanımlanmıştır. HT, postmenopozal bir kadında azalan hormonların yerine konulmasını hedefleyen tedavi biçimidir.

En temel endikasyon hipoöstrojenemi ve ona bağlı oluşan olumsuz durumlardır. Sıcak basmaları, vajinal atrofi, idrar inkontinansı gibi genitoüriner şikayetler,

osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk varlığı HT için öngörülen endikasyonlardır. Gebelik varlığı, tanı konulmamış uterin kanama veya tedavi edilmemiş endometrial hiperplazi varlığı, akut safra kesesi hastalığı, karaciğer hastalığı ve malign melanom varlığı mutlak kontrendikasyonlardır. Miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay ve derin ven trombozu veya venöz tromboemboli sonrası akut dönem mutlak kontrendikasyonlar arasında değerlendirilmekle birlikte özgeçmişinde bu hastalıkların saptanması rölatif kontrendikasyon oluşturur. Meme kanseri, endometriyozis, büyük leiomyomlar, migren baş ağrısı, konvülfif hastalıklar, hepatik porfiri, familial hiperlipidemi de rölatif kontrendikasyonlardandır.

Tedavi protokolleri

HT olarak östrojen preparatları veya östrojen-progesteron kombinasyonları kullanılmaktadır. Östrojenler; doğal ve sentetik östrojenler olarak ikiye ayrılır. 17-β- östradiol, mikronize östradiol, östradiol valerat, östriol, konjüge östrojenler, konjüge ekin östrojenler kullanılan doğal östrojen formlarıdır. Özellikle oral kontraseptif ajanlarda kullanılan etinil östradiol sentetik östrojen formudur. Östrojenlerin oral tablet dışında, flaster (transdermal taşıyıcı sistem-TTS), perkütan jel, vajinal krem, vajinal tablet, vajinal halka, intranasal sprey ve implant şeklinde parenteral formları mevcuttur. Özellikle oral formlarla karşılaşılan yan etkilerin fazla olması nedeniyle günümüzde transdermal formlar tercih edilmeye başlanmıştır. Hipertrigliseridemi, hipertansiyon, tip II diyabetes mellitus gibi komorbiditelerin varlığında, kolelitiazis, venöz tromboemboli riski, yaygın varis varlığı ve miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olay öyküsü varlığında transdermal formlar tercih edilebilmektedir. Vajinal atrofi ve diğer genitoüriner semptomların tedavisinde

vajinal formlar oldukça yardımcıdır.

Progesteron ajanlar da pregnan, estran ve gonan grubu olmak üzere üçe ayrılır. Pregnan grubu içerisinde medroksiprogesteron asetat (MPA), megestrol asetat, klormadion asetat ve siproteron asetat yer alır. Noretindron, noretindron asetat (NETA), noretinodrel ve etinodiol asetat estran grubu içerisinde yer alır. Yeni dönem progesteron ajanlardan levonorgestrel, desogestrel, norgestimate ve gestoden gonan grubu progesteron ajanlardır. Son dönemde yeni progesteron ajanlardan drospirenon ve dienogest dikkati çekmektedir. Drospirenon; 17- α - spironolaktondan türetilmiş bir gestajendir. Antimineralokortikoid ve antiandrojen etkileri mevcuttur. Kan basıncı artışı, kilo alımı, meme hassasiyeti ve androjenik yan etkiler daha az gözlenir. Progesteron ajanların kardiyoprotektif etkilerinin olmadığı, hatta kalp üzerine olumsuz etkiler oluşturabileceği bilinmektedir. Ancak drospirenonun, trigliserid ve LDL kolesterol seviyelerinde azalma, HDL kolesterol seviyelerinde artma sağlayarak kardiyoprotektif etki de oluşturabileceği yönünde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Diğer bir yeni ajan dienogest de kuvvetli bir progesterondur. Antiandrojenik ve antiproliferatif etkileri mevcuttur. Hatta bu antiproliferatif etkiler ile endometrium ve meme dokusu üzerinde antikanserojen özellikte etki edebileceği savunulmuştur. Progesteron ajanların da HT amacıyla, tek başlarına kullanılmamakla birlikte, oral, TTS, rahim içi araç ve vajinal preparat formları mevcuttur.

HT olarak östrojen ve progesteronun kombine kullanıldığı ya da sadece östrojenin kullanıldığı protokoller geliştirilmiştir. Kombine östrojen ve progesteron tedavisi siklik (kesintili-ardışık) veya sürekli (kesintisiz) verilebilmektedir. Siklik tedavi özellikle premenopozal overyan yetmezlikte ve perimenopozal dönemde tercih edilmektedir. Hasta ilaç kullanımı sırasında düzenli mens olmaktadır. Sürekli tedavi ise sıklıkla postmenopozal dönemde kullanılır. İlaç kullanımı sırasında hastada mens görülmez. Tedaviye progesteron eklemeye amaç endometriumu karşılanmamış östrojen etkisinden korumaktır. Histerektomize hastalarda sadece östrojen kullanılmalıdır. Ancak endometriozis öyküsü olan, evre 1-2 endometrium kanseri, overin endometrioid tümörü nedeniyle opere edilen ve supraservikal histerektomi uygulanan hastalarda tedaviye yine progesteron eklenmelidir.

Östrojen ve progesteronun yan etkilerinin gün

geçtiğince daha ön plana çıkması nedeniyle başka tedavi protokolleri araştırılmaya başlanmıştır. Östrojenik, progesteronik ve androjenik etkileri olan, bir 19-nortestosteron türevidir olan tibolon bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Tibolonun özellikle vazomotor semptomları gidermede ve libidoyu arttırmada etkili olduğu bulunmuş ancak uzun süreli kullanımda endometrium ve meme kanseri riskinde artışa neden olması nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmıştır (1). Yine androjenlerden mikronize testosteron ve dihidroepiandrosteronun libidoyu arttırmada etkili olduğu görülmüştür. Bu iki preparatın vazomotor ve genitouriner semptomlar üzerindeki etkisi belirgin olmamıştır. Selektif östrojen reseptör modülatörlerinden raloksifen, kemik ve lipid metabolizması üzerine östrojenik, meme ve endometrium üzerine antiöstrojenik etkiler göstermesi nedeniyle menopozal semptomlar gösteren kadınlarda kullanılmaya başlanmış, hatta meme kanseri riskinde artış sağlamaması kullanım aralığını daha da genişletmiştir(2,3). Ancak son çalışmalarda özellikle venöz tromboemboli riskinde artış ile ilişkilendirilmesi ile beraber hipoöstrojenemi ve buna bağlı oluşan durumlar nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. Kombine oral kontraseptifler de özellikle perimenopozal kadınlarda hem kontrasepsiyon, hem hormon tedavisi amaçlı kullanılmıştır. Ancak içerdikleri çok düşük doz östrojen nedeniyle özellikle menopozal döneme geçişten sonra uygun dozda ve protokolde HT formuna geçilmesi önerilmektedir.

Özel Sağlık Riskleri ve Özel Vakalar

1970'li yıllarda yayınlanan bir kitapta postmenopozal dönemde östrojen kullanımı ile kadınların yaşamdan daha fazla zevk alacağı, kendilerini sıkıcı, cazibesiz hissetmeyeceğinin belirtilmesi sonrası östrojen kullanımında genel bir artış izlenmiş, genç kalmak isteyen ve kronik hastalıkların önlenmesini amaçlayan kesim üzerinde HT kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak özellikle uzun süreli kullanımlar sonrası hayatı tehdit eden yan etkilerin gözlenmesi bu konuda geniş kapsamlı çalışmaların gerekliliğini göstermiştir. 1995 yılında başlatılan Postmenopozal Östrojen/Progesteron Uygulama Çalışmaları (PEPI) ortalama yaşı 56 olan menopozdaki kadınlar üzerinde yapılmış randomize bir çalışmadır (4). Katılımcılara plasebo, yalnızca östrojen, östrojen ve siklik MPA, östrojen ve sürekli MPA, östrojen ve mikronize progesteron tedavileri başlanmış, bu

tedavilerin etkileri ve yan etkileri, avantajları ve dezavantajları değerlendirilmiştir. 1998 yılında başlatılan Kalp ve Östrojen/progestin Replasman Çalışması'nda (HERS) ise hormon tedavisinin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi araştırılmıştır (5). Çalışmaya bilinen kardiyovasküler hastalığı olan 2763 gönüllü dahil edilmiş ve gönüllülerde östrojen/progesteron tedavisi plasebo ile kıyaslanmıştır.

Bu konuda yapılan en büyük çalışma 1993 yılında başlatılan Kadın Sağlığı İnisiyatifi (WHI) çalışmasıdır. Yaşlanmaya bağlı gelişen kronik hastalıklara HT'nin kabul edilen yararları ve hastalıklardan koruyucu etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 50-79 yaş arası 16608 sağlıklı postmenopozal kadın dahil edilmiş, bu kadınlarda kombine konjüge ekin östrojen ve MPA'nın etkileri plasebo ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca koroner kalp hastalığı, venöz trombotik olaylar, meme kanseri, kolon kanseri ve kemik kırığı bu çalışmada değerlendirilen özel sonuçlar arasındadır. Çalışma aynı zamanda histerektomize postmenopozal kadınlarda konjüge ekin östrojen ile plaseboyu da karşılaştırmıştır.

2003 yılında verileri toplanan ve değerlendirilen Milyon Kadın çalışmasında geniş gözlemsel kohortlardan, ulusal tümör ve ölüm datalarından elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Çalışmaya 50-64 yaş arası 1.084.110 kadın dahil edilmiştir. WHI çalışmasından farklı olarak konjüge östrojen ve MPA kombinasyonu dışında bir çok oral, transdermal, implant yolla uygulanan hormon tedavilerinin etkileri de değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalar sonunda genel kanı HT kullanımına bağlı görülen olumsuzlukların doza ve süreye bağlı olduğu yönündedir. Yine de östrojene sensitif dokuların varlığı bu konuyu önemli kılmaktadır.

Meme Kanseri Riski

Bu konuda yapılmış ilk çalışmalar HT'ne bağlı meme kanseri riskinde bir artış olmadığı yönündedir (6). Devam eden çalışmalarda ise süreye bağlı bir risk artışı olabileceği vurgulanmıştır(7). WHI çalışmasında sadece östrojen kolunda risk artışı olmadığı, östrojen/progesteron tedavisi kolunda da (RR=1.24) meme kanseri riskinde artış olduğundan söz edilmektedir(8). Milyon Kadın Çalışması ise hem östrojen/progesteron tedavisi, hem sadece östrojen tedavisi kolunda meme kanseri riskinde artış saptamıştır (sırasıyla RR=1.3 ve RR=2.0)(1). Östrojen/progesteron tedavisini değerlendiren başka bir çalışmada östrojenler ile

kombine edilmiş progesterona bağlı invazif meme kanseri riskinde artış saptanmış, mikronize progesteron kullanımı ile bu riskin azaltılabileceği vurgulanmıştır (9). Sporadik ve ailesel meme kanserli kadınlarda KRAS varyantını değerlendiren başka bir çalışmada ise HT alan postmenopozal meme kanserli kadınlarda KRAS varyantına bağlı HER2 overekspresyonu ve kötü diferansiye meme kanseri gelişimi gözlenmiştir (10).

HT'nin benign meme lezyonları üzerine etkili olmadığı, HT ile benign lezyonların malign forma dönüşmeyeceği düşünülmektedir. Ancak yapılan son çalışmalarda özellikle aile hikayesi olan ve yüksek riskli benign meme hastalıklarına sahip postmenopozal kadınlarda HT artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir(11).

Endometrium Kanseri Riski

Bilindiği gibi östrojenlerin tek başına kullanımı ile endometrium kanseri riski artmaktadır. Hatta bazı çalışmalarda 4-7 kat risk artışından bahsedilmektedir (12). Östrojenin yanında tedaviye progesteronun eklenmesi endometrium kanseri riskinde belirgin azalma sağlamaktadır (13). Son çalışmalarda vücut kitle indeksi, HT ve endometrial kanser riski arasındaki ilişki değerlendirilmiş, vücut kitle indeksinden bağımsız, sadece östrojen kullanımı ile endometrium kanseri riskinin artacağı, bu konuda östrojen ve progesteron tedavisinin kombine kullanılmasının gerektiği vurgulanmıştır(14). Bir başka çalışmada endometrium kanseri nedeniyle takip edilen hastalarda HT kullanımına bağlı nüks gelişimi riski değerlendirilmiş ve özellikle evre 1 ve 2 endometrium kanseri nedeniyle takip edilen kadınlarda HT kullanımının nüks konusunda bir risk artışına neden olmayacağı belirtilmiştir(15,16). Ortak sonuç; erken evre kadın genital organ malignitelerinde HT'nin nüks gelişim riskinde bir artışa neden olmayacağı yönündedir. Ancak; özellikle endometrial stromal sarkom nedeniyle takip edilen kadınlarda artmış risk nedeniyle HT kontrendikedir(16).

Kolon Kanseri Riski

WHI çalışmasında, postmenopozal dönemde sadece östrojen tedavisi ve plasebo kullananlarla kıyaslandığında östrojen ve progesteron ile HT'nin kolorektal kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada hem östrojen hem de östrojen ve

progesteron alan hastalarda invaziv meme kanseri riskinde artış izlenmiştir. Bu durum hormon tedavisinin bir kanser riskinde artışa neden olurken başka bir kanser riskini nasıl azalttığı sorusunu akla getirmiştir. WHI veritabanlarını karşılaştıran başka bir çalışmada, meme kanseri ve kolorektal kanserin invaziv hale ilerlemesi için belli bir sürenin geçmesi gerektiği, WHI çalışmasında değerlendirilen sürenin bu konuda yetersiz olduğu, hormon tedavisinin her iki kanser riskinde de artışa neden olabileceği, bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu özellikle vurgulanmıştır (17).

Kardiyovasküler Hastalık ve Tromboembolik Olay Riski

Bu konuda yapılmış bir çalışmada kardiyak morbiditede %50, serebrovasküler hastalık riskinde ise %100 bir artıştan bahsedilmektedir⁽¹⁸⁾. Aynı sayılı dergide yayınlanan başka bir çalışmada ise postmenopozal östrojen alan kadınlarda kalp hastalığı oranı almayanlara kıyasla belirgin olarak daha az saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Bu iki çalışmadaki çelişkili sonuçlar ikinci çalışmaya dahil edilen gönüllülerin daha iyi sağlık standartlarına sahip olmaları, daha zayıf, zengin ve sağlıklı olma eğiliminde olmaları ile açıklanabilir. Çelişkili sonuçlar, daha kapsamlı yeni çalışmaların yapılması gerekliliğini göstermiştir. PEPI çalışmasında plasebo uygulanan grupla kıyaslandığında, östrojen uygulanan 4 grupta da LDL düzeyinde azalma, HDL düzeyinde artmadan ve olası kardiyoprotektif etkiden bahsedilmektedir⁽⁴⁾. Ancak, devamında yapılan HERS çalışmasının ilk yıl bulgularında; sürekli MPA ile birlikte konjüge östrojen alan kadınlarda miyokard infarktüs sıklığında artış saptanmıştır. Bununla birlikte, gruplar arasında 4 yıllık tedavi süresinden sonra kardiyovasküler ölüm ya da ölümcül olmayan miyokard infarktüsü riski açısından fark olmadığı görülmüştür (RR=0.99, %95 CI: 0.81-1.22)⁽⁵⁾.

Ortalama 5.2 yıllık bir izlemden sonra östrojen ve progesteron kolunun zararlı etkilerinin yararlarını geçmesi nedeniyle WHI çalışması sonlandırılmıştır. Çalışma sonucu elde edilen ilk verilerde ölüm veya ölümcül olmayan miyokard infarktüsü için risk oranı 1.24 olarak saptanmıştır (%95 CI: 1.00-1.54). Koroner revaskülarizasyon, angina, yerleşmiş angina, akut koroner sendrom ve konjestif kalp yetmezliği için hastaneye yatışta belirgin bir fark olmadığı görülmüştür (8).

WHI çalışması ile bağlantılı başka bir çalışmada menopozdan çok sonra başlanan HT ile karşılaştırıldığında; menopoza yakın dönemde başlanan HT ile koroner kalp hastalığı riskinde azalma gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Benzer başka bir çalışmada ise menopozdan uzun yıllar sonra başlanan HT'ne bağlı kardiyovasküler ve tromboembolik hastalık riskinde artıştan söz edilmiştir (21).

Son dönemde yapılmış olan çalışmalar özellikle oral östrojen ve MPA kullanımına bağlı gelişen artmış venöz tromboembolik olay riskine dikkat çekmektedir. Bu nedenle postmenopozal HT olarak transdermal östrojen ve mikronize progesteron kullanımı özellikle vurgulanmaktadır⁽²²⁾.

Östrojen-progesteron tedavisinin menopozal kadınlardaki lipid profili ve kardiyovasküler risk üzerine etkisini araştıran başka bir çalışmada erken başlanan, düşük doz hormon tedavisinin lipid profili üzerindeki pozitif etkisiyle kardiyovasküler açıdan koruma sağlayacağı bildirilmiştir⁽²³⁾. Ancak son Cochrane verilerine göre perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda uzun dönem hormon tedavisi kardiyovasküler hastalıkların primer veya sekonder olarak önlenmesinde endike değildir. Ek olarak, 50 yaşından daha genç perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda uzun dönem hormon tedavisi kullanımı ile ilgili risk belirleyen veriler hala yetersiz kalmaktadır⁽²⁴⁾.

Karaciğer ve Safra Kesesi Hastalıkları

Östrojen karaciğerde metabolize olmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı olan normal overyan fonksiyonlu kadınlarda dolaşımda yüksek östrojen düzeylerinin saptanması karaciğer hastalığı olan kadınlarda östrojen kullanımında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Oral kontraseptiflerin semptomatik safra kesesi hastalığında artışa neden olduğu bilinmektedir. Yine bir çalışmada hormon almamış kadınlara kıyasla östrojen tedavisi almış kadınlarda safra kesesi hastalığı riskinde 2 kat artıştan söz edilmektedir⁽²⁵⁾.

Menopozal Hastada Diğer Tedavi Seçenekleri

Östrojen tedavisinin kognitif fonksiyonlar ve vazomotor semptomlar üzerine en etkin yöntem olduğu vurgulanmıştır. Ancak östrojen kullanımının getirdiği mevcut riskler nedeni ile alternatif tedavilere yönelmeler olmuş, özellikle vazomotor semptomların giderilmesinde etkili olabileceği düşünülen medikasyonlar

araştırılmıştır. Bu medikasyonlardan, selektif serotonin noradrenalin geri-alım inhibitörlerinin (SNRI) etkileri konusunda yapılan bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında sıcak basmalarında çok az düzelme saptanmıştır⁽²⁶⁾. Başka bir çalışmada, SNRI grubundan olan venlafaksin ve santral etkili α -2 reseptör agonisti bir ajan olan klonidinin meme kanserli hastalarda sıcak basma skorlarını önemli oranda azalttığı, venlafaksin bu konuda daha etkin olduğu gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Benzer bir çalışmada da klonidinin vazomotor semptomların azalmasında etkili olduğu, ancak hipotansiyon, ağız kuruluğu, konstipasyon, baş dönmesi, sedasyon gibi yan etkilerin belirgin olması nedeniyle klonidin tedavisinin erken bırakıldığı gösterilmiştir⁽²⁸⁾. SNRI grubu ilaçların etkilerini ortaya koymayı hedefleyen bir çalışmada, fluoksetinin termoregülasyonda etkili olduğu hayvan modelinde gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Vazomotor semptomların giderilmesi amacıyla essitalopram denenmiş, ve essitalopramın sıcak basmalarının hayata etkilerini anlamlı derecede azalttığı görülmüştür⁽³⁰⁾. Yine gabapentin, östrojen ve plasebonun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada sıcak basmalarını önlemede östrojen ve gabapentinin benzer ve yüksek etki gösterdiği, plasebonun ise bu konuda daha az etkili olduğu saptanmış, gabapentine bağlı gelişen baş ağrısı, baş dönmesi ve dezoryantasyon gibi yan etkilerin tedavinin bırakılmasına neden olduğu görülmüştür⁽³¹⁾.

Tamamlayıcı ve alternatif tıp olarak fitoöstrojenlerin (izoflovanlar) östrojenik etkiler göstermeleri nedeni ile hipöstrojenemi etkilerini giderebilecekleri düşünülmüştür. Özellikle soya ürünleri ve kırmızı yonca fitoöstrojen kaynağı olarak kullanılmıştır. Ancak, menopozal semptomlar, özellikle sıcak basmaları üzerine izoflovanlar plasebo ile kıyaslandığında çok az etkili bulunmuştur. Bununla beraber, soyanın ve purifiye izoflovanların endometrium veya meme kanseri riskini artırmadığı, özellikle soyanın endometrium ve over kanseri riskini azalttığı, ve ayrıca kolesterol düşürücü etkisi olduğu belirtilmiştir⁽³²⁾. Yalnız östrojen sensitif dokulardaki yan etkilerinin net değerlendirilmemesi, bu konuda daha geniş araştırmalara ihtiyaç duyulması bu ürünlerin kullanımını kısıtlamıştır⁽³³⁾. Ayrıca izoflovanların vücutta etki gösterebilmesi için bir nonsteroid östrojen olan equol formuna dönüşmesi gerekmektedir. Equol formu bazı barsak bakterileri tarafından oluşturulur ve insanların sadece %25-30 unda bu form üretilebilmektedir⁽³⁴⁾. Bu da fitoöstrojen kullanımını kısıtlayan başka bir neden olarak karşımıza

çıkılmaktadır. Kırmızı yonca ve siyah yılan otu kökü ekstresi ile ilgili Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) sponsorluğunda iki büyük çalışma devam etmektedir.

Sonuç

Hormon Tedavisi Konsensus Grubu'nun 2003 yılında verdiği kararlara göre; menopozal semptomlar (vazomotor bozukluklar ve buna bağlı uyku bozuklukları) ve genitoüriner atrofi için günümüzde HT kadar etkin başka bir seçenek yoktur. Östrojen/progesteron tedavisi sadece primer ve sekonder kardiyovasküler koruma amacı ile kullanılmalıdır. Östrojen tedavisi için ise bu konuda yeterli kanıt yoktur. Endometriumun korunması açısından progesteronun farklı şekillerde kullanımı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Milyon Kadın Çalışması'na göre meme kanseri riskinde artış ile HT kullanım yolu, HT içeriği ve tedavi rejimleri kıyaslandığında herhangi bir fark bulunmamıştır. HT ile görülen meme kanseri risk artışı, tedavinin kesilmesinden itibaren 5 yıl sonra ortadan kalkmaktadır. Hormon kullanımı sonucu oluşan meme kanseri risk artışı; alkol kullanımı, aşırı kilo (vücut kitle indeksinin 30 ve üzeri olması), 30 yaşından sonra yapılan ilk doğum, geç menopoz gibi risk faktörlerinden daha farklı değildir. Tüm bu veriler HT-meme kanseri ilişkisini araştıran önceki çalışmalar ile uyumludur.

Osteoporoz ve buna bağlı kırıkların önlenmesinde östrojen/progesteron tedavisinin etkin olduğu kanıtlanmıştır. Osteoporozun tedavisinde bifosfonatlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri ve kalsitonin kullanılabilir. Ayrıca menopoz döneminde egzersiz, kalsiyum ve güneş ışığından faydalanılmalıdır.

Bahsedilen öneriler prematür menopoz (40 yaş öncesi) ve prematür over yetmezliğini kapsamamaktadır. Prematür overyan yetmezlikte ve erken menopozda normal menopoz yaşına kadar uzun dönem HT önerilmektedir⁽³⁵⁾. Özellikle vazomotor semptomların hafiflemesinde hormon tedavisinden daha etkin bir tedavi seçeneği bulunmamıştır⁽³⁶⁾. Yine cerrahi olarak menopoza giren kadınlarda doğal olarak menopoza girenlere kıyasla seksüel problemlerde ve menopozal semptomların yoğunluğunda artıştan söz edilmektedir⁽³⁷⁾. Bu konuda da HT en etkin tedavi seçeneği gibi görülmektedir. Mevcut literatür verilerine ve Cochrane veritabanında yapılmış olan analize göre perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda uzun

dönem hormon tedavisi demansın önlenmesinde, kognitif fonksiyonların düzenlenmesinde endike değildir⁽²⁴⁾.

Günümüzde postmenopozal hormon kullanımında mümkün olan en düşük dozlar tercih edilmelidir. Ülkemizde henüz standarttan düşük doz bulunmamaktadır.

Süre konusunda da; özellikle WHI çalışmasının olası zararların mevcut yararları geçmesi nedeni ile ortalama 5.2 yıllık bir izlem sonucu sonlandırılması, tedavi edici olan en kısa sürenin belirlenmesi, bunun da 5 yıldan daha kısa tutulması gerektiği vurgulanmaktadır.

Postmenopozal kadınların HT'nde yarar zarar dengesi ve maliyet daima düşünülmelidir ve "Hormon tedavisi terk edilmeli mi?" sorusunun cevabı mevcut yararlar ve olası zararlar net bir şekilde hastaya anlatılarak, onamı da alınmak üzere hekimin kararının yanında hastaya da bırakılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003 Aug 9;362(9382):419-27.
2. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002 Feb 20;287(7):847-57.
3. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004 Dec;96(23):1751-61.
4. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, Kritz-Silverstein D, Espeland M, Johnson SR, et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997 Jul;27(3):261-74.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, 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 Aug 19;280(7):605-13.
6. Dupond WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991 Jan;151(1):67-72.
7. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995 Jun 15;332(24):1589-93.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, 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 Jul;288(3):321-33.
9. Gompel A. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens. *Climacteric* 2012 Apr;15 Suppl 1:18-25.
10. Cerne JZ, Stegel V, Gersak K, Novakovic S. KRAS rs61764370 is associated with HER2-overexpressed and poorly-differentiated breast cancer in hormone replacement therapy users: a case control study. *BMC Cancer* 2012 Mar 22; 12:105.
11. Gadducci A, Guerrieri ME, Genazzani AR. Benign breast diseases, contraception and hormone replacement therapy. *Minerva Gynecol* 2012 Feb;64(1):67-74.
12. Ernster VL, Bush TL, Huggins GR, Hulka BS, Kelsey JL, Schottenfeld D. Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use. *Prev Med* 1988 Mar;17(2):201-23.
13. Leather AT, Savvas M, Studd JW. Endometrial histology and bleeding patterns after 8 years of continuous combined estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991 Dec;78(6):1008-10.
14. Canchola AJ, Chang ET, Bernstein L, Largent JA, Reynolds P, Deapen D, et al. Body size and the risk of endometrial cancer by hormone therapy use in postmenopausal women in the California Teachers Study Cohort. *Cancer Causes Control* 2010 Sep;21(9):1407-16.
15. Arteaga-Gómez AC, Castellanos-Barroso G, Colin-Valenzuela A, García-Vargas J, Márquez-Acosta G, Reyes-Muñoz E. Hormone therapy effect in postmenopausal women with history of endometrial cancer. *Ginecol Obstet Mex* 2011 Jan;79(1):11-7.
16. Hinds L, Price J. Menopause, hormone replacement and gynaecological cancers. *Menopause Int* 2010 Jun;16(2):89-93.
17. Nahum GG, Stanislaw H, Simon JA. Stopping menopausal hormone therapy: If breast cancer really decreased, why did colorectal cancer not increase? *Maturitas* 2012 Apr;71(4):354-9.
18. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985 Oct 24;313(17):1038-43.

19. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985 Oct 24;313(17):1044-9.
20. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003 Aug 7;349(6):523-34.
21. Vickers MR, Martin J, Meade TW; WISDOM study team. The Women's international study of long-duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial. *BMC Womens Health* 2007 Feb;7:2.
22. Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric* 2012 Apr;15 Suppl 1:11-7.
23. Patrelli TS, Gizzo S, Franchi L, Berretta R, Pedrazzi G, Volpi L, Lukanovic A, Zanni GC, Modena AB. A prospective case-control study on the lipid profile and the cardiovascular risk of menopausal women on oestrogen plus progestagen therapy in a northern Italy province. *Arch Gynecol Obstet* 2013 Jul;288(1):91-7. [Epub ahead of print].
24. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jul 11;7: CD004143.
25. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994 Jan;83(1):5-11.
26. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Jun 4;289(21):2827-34.
27. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, Adriaansz S, Sprangers S, Nuijen B, Beijnen JH, Schellens JH. Management of hot flushes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011 Oct 10;29(29):3862-8.
28. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006 May;295(17):2057-71.
29. Prella K, Igl BW, Obendorf M, Girbig D, Lehmann T, Patchev VK. Endpoints of drug discovery for menopausal vasomotor symptoms: interpretation of data from a proxy of disease. *Menopause* 2012 Aug;19(8):909-15.
30. Carpenter JS, Guthrie KA, Larson JC, Freeman EW, Joffe H, Reed SD, et al. Effect of escitalopram on hot flash interference: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2012 Jun;97(6):1399-404.
31. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003 Feb;101(2):337-45.
32. Eden JA. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas* 2012 Jun;72(2):157-9.
33. Pitkin J. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Menopause Int* 2012 Mar;18(1):20-7.
34. Setchell KD, Clerici C. Equol: history, chemistry, and formation. *J Nutr* 2010 Jul;140(7):1355S-62S.
35. Davies MC, Cartwright B. What is the best management strategy for a 20-year-old woman with premature ovarian failure? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 Aug;77(2):182-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04408.x. [Epub ahead of print].
36. King J, Wynne CH, Assersohn L, Jones A. Hormone replacement therapy and women with premature menopause—a cancer survivorship issue. *Eur J Cancer* 2011 Jul;47(11):1623-32.
37. Topatan S, Yıldız H. Symptoms experienced by women who enter into natural and surgical menopause and their relation to sexual functions. *Health Care Women Int* 2012;33(6):525-39.