



Dr. M. Bülent Tıraş*, Dr. Mertihan Kurdoğlu**

Genel Bilgiler

Menopoz, bir kadının overlerinden östrojen ve progesteron hormonlarının üretiminin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan, siklik menstrüasyonun 12 ay süresince tamamen kaybolması halidir. "Doğal menopoz", çoğunlukla 45-55 yaşlar arasında görülmekle birlikte kadından kadına farklılıklar gösterir. Ülkemizde ortalama menopoz yaşı 47'dir. Bilateral overlerin çıkarılmasıyla oluşan menopoza ise "cerrahi menopoz" adı verilir.

Menopozdaki bir kadında sıcak basmaları, gece terlemeleri, uykusuzluk, vajinal kuruluk, ruh durum değişiklikleri, dikkat ve hafıza ile ilgili sorunlar gibi yaşam kalitesini bozan yakınmalar yanında, uzun dönemde osteoporoz ve koroner kalp hastalığı risklerinin artışı söz konusudur. Hormon replasman tedavisi (HRT), postmenopozal bir kadının azalan hormon ya da hormonlarının, overlerden salgılanan düzeylerde olmasa da yerine konulması suretiyle, söz edilen olumsuz durumların ortadan kaldırılmasını hedefleyen bir tedavi biçimidir. Menopozal hormon kullanımı, uterusu olmayan kadınlarda tek başına östrojen; uterusu olanlarda ise endometrial kanserin önlenmesi amacıyla östrojenin bir progesteronla kombinasyonu biçiminde gerçekleştirilmektedir.

Menopozdan sonra hormon tedavisine başlayıp başlamamak, çoğu kadının yaşlandığında yüz yüze geldiği, verilmesi zor bir karardır. Araştırmalar göstermektedir ki, hormon replasman tedavisi, sıcak basmaları ve vajinal kuruluk biçimindeki menopozal belirtileri gidermekte etkilidir. Bu tedavi aynı zamanda, osteoporoz riskini de azaltabilmektedir. Bununla birlikte, bilinen sağlık riskleri ve uzun dönem kullanımına ilişkin belirsizlikler vardır. Yapılan çalışmalardan önemli olanlar, sonuçlarıyla ilgili yapılan değerlendirmeler ile birlikte aşağıda sırasıyla belirtilmiştir:

1- Women's Health Initiative (WHI)

Çalışması:

ABD'de "Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)" tarafından yaptırılan ve iki koldan yürütülen

bir çalışmadır. Bu kollardan birini, progesterin ile kombine östrojen alan; diğer kolunu ise yalnızca östrojen alan kadınlar oluşturmaktadır. Bu çalışmanın ilk kolunun verileri Mayıs 2002'de değerlendirilmiş ve Temmuz 2002'de yayımlanmıştır (1).

Çalışmanın amacı: HRT'nin uzun dönem önemli sağlık yarar ve risklerinin araştırılmasıdır.

Çalışma tasarımı:

- Hastaların ortalama yaşı 63'tür (50-79 arası); %33 olgu 50-59 yaş arasındadır.

- ABD'de 40 merkezde toplam 16608 kadın üzerinde yapılmıştır.

- Prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü olarak yürütülmüş ve 8.5 yıl olarak planlanmış, ancak 5,2 yılda bitirilmesine karar verilmiştir.

- İlaç olarak kesintisiz kombine Konjüge Östrojen 0.625 mg + Medroksiprogesteron Asetat 2.5 mg/gün kullanılmıştır.

Olumsuz sonuçlar:

- Meme kanseri (yılda her 10 000 ilaç kullanmayan kadında 30 kanser olgusu gözlenirken, ilaç kullananlarda 38 olguya yükselmiştir; yani yılda her 10 000 kadında yeni 8 kanser olgusu eklenmiştir.)

- Kalp krizi (her 10 000 kadında 30'dan 37 olguya yükselmiştir.)

- İnme (her 10 000 kadında 21'den 29 olguya yükselmiştir.)

- Derin ven trombozu (her 10 000 kadında 16'dan 34 olguya yükselmiştir.)

Olumlu sonuçlar:

- Kolon kanseri (her 10 000 kadında 16 olgudan 10 olguya azalmıştır.)

- Kalça kırığı (her 10 000 kadında 15 olgudan 10 olguya azalmıştır.)

Bütün nedenlere bağlı ölümlerde her iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Elde edilen sonuçlar üzerine, çalışmanın ilk kolu Temmuz 2002'de sonlandırılmıştır.

Çalışmanın yalnızca estrojen ile yürütülen kolu ise Şubat 2004'e kadar sürdürüldü. Nisan 2004'te yayımlanan raporda (2) NIH, tek başına östrojen alımının, kalp hastalığı ya da meme kanserini plasebo ile karşılaştırıldığında

ciddi olarak etkilemediği sonucuna vardı. Bununla birlikte, tek başına östrojenin, östrojen+progesteron kombinasyonuna benzer biçimde, inme riskini artırdığı ortaya kondu. Bu iki koldaki kadınlar şu anda 2007'ye kadar sürmesi planlanan İzlem fazına katılmış bulunmaktadır.

2- WHI Memory Çalışması (WHIMS):

Bu çalışma, WHI'nin hormon çalışmasının bir alt grup çalışması olup, araştırmanın Mayıs 2003'te yayımlanan sonuçları (3) göstermiştir ki; 65 yaş ve üzeri kadınlarda, östrojenin progesteron ile birlikte kullanımı, demans gelişme riskini ikiye katlamaktadır. Bunun anlamı, ortalama olarak, östrojen+ progesteron kullanan 65 yaş üzeri her 10 000 kadında 45 demans olgusu görülürken, plasebo alan 10 000 kadından 22'sinde demans görülmesidir. Ayrıca bu kadınlar, plasebo alanlarla karşılaştırıldığında kognitif fonksiyon testlerinde daha başarısız bulunmuşlardır. WHI hormon çalışma koluyla birlikte Temmuz 2002'de bu çalışma da sonlandırılmıştır.

Çalışmanın yalnızca östrojen alanlar üzerinde devam eden kısmına 65-79 yaş arasında olan 2947 kadın dahil edilmiş ve bunlardan bir kısmına tek başına östrojen verilirken (PremarinTM 0.625 mg), bir kısmına da plasebo verilmiştir (4). Çalışma öncesi hiçbir olguda demans saptanmamış. Başlangıçta ve ardından yıllık olarak değerlendirilen olgulardan yalnızca östrojen alan grupta demans riski %49 oranında daha yüksek saptanmıştır. Bunun anlamı, konjuge ekin östrojen alan 10 000 kadın arasında 37'sinde demans görülürken, bu oranın plasebo grubunda 10 000'de 25 olmasıdır. Yani östrojen alan grupta her yıl için 10 000'de 12 oranında fazladan demans görülmektedir.

Genel kognitif fonksiyon üzerine Mark A. Espeland ve diğer WHIMS araştırmacıları tarafından yapılan başka bir yorumda (5); 65 yaşından sonra tek başına östrojen hormon tedavisinin başlanmasının tüm kognitif yetenekler üzerine az miktarda negatif bir etkisinin olduğu ve bu etkinin önceden kognitif bozukluğu olanlarda daha fazla hissedildiği belirtilmiştir.

3- Milyon Kadın Çalışması (Million Women Study)

Çalışmanın amacı: Değişik tipte hormon tedavilerinin, İngiltere'de yaşayan postmenopozal dönemdeki yaklaşık bir milyon

kadında meme kanseri sıklığı üzerine etkisini incelemeyi amaçlayan bu çalışmadır. Ağustos 2003'te yayımlanmıştır (6).

Çalışmanın tasarımı:

- Geniş ölçekli gözleme dayalı anket çalışmasıdır.

- İngiltere'de yaşayan, 50-64 yaşları arasında ve "ulusal meme kanseri tarama programına" dahil, her üç yılda bir mamografi çekilen yaklaşık bir milyon kadında, değişik tipte hormon tedavilerinin meme kanseri sıklığı üzerine etkisi araştırıldı.

- **Gözlem süresi:** yaklaşık 5 yıl (1996-2001).

- Araştırma, çeşitli sorulardan oluşan ve hastalarca evlerinde yanıtlanarak getirilen anketlerin, bilgisayar ortamında değerlendirilmesiyle yapıldı. Birinci anketi yanıtlayarak çalışmaya dahil olan hasta, üç yıl sonraki mamografi kontrolüne gelirken, ikinci bir anketi yanıtlayarak getirdi.

Çalışmanın sonuçları:

- Milyon Kadın Çalışması'na göre meme kanseri riskindeki artışlar, hormon tedavisi kullanım yolu (oral, transdermal, implant), hormon tedavisi içeriği (östrojen-progesteron tipleri, tibolon) ve tedavi rejimleri (kesintili-kesintisiz) arasında fark göstermemektedir.

Sonuçların değerlendirilmesinde:

1. Hormon tedavisiyle meme kanseri rölatif riskinin arttığı bildirilmiştir.

2. Bu artışın kombine östrojen, progesteron tedavisinde (RR=2.00), östrojen tedavisinden (R=1.30) daha fazla olduğu görülmektedir.

3. Tibolon da (RR=1.45), kombine östrojen-progesteron tedavisindeki kadar olmamakla birlikte, meme kanseri riskini östrojen tedavisinden daha fazla artırmaktadır.

4. Bu artışların ilk 1-2 yıl içinde olabildiği ileri sürülmektedir.

- Hormon tedavisi kullanımı ile görülen meme kanseri risk artışının, tedavinin kesilmesinden itibaren beş yıl sonra ortadan kalktığı bildirilmektedir.

Yukarıda ayrıntıları belirtilen son çalışmaların da değerlendirildiği Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği'nin "Hormon Tedavisi Konsensus Sonuçları"na göre (7), postmenopozal hormon replasman tedavisinde güncel yaklaşımlar şu biçimde olmalıdır:

- Menopozal belirtiler ve genitoüriner

atrofi için günümüzde halen hormon tedavisi seçeneği kadar etkili başka bir seçenek bulunmamaktadır.

- Östrojen-progesteron tedavisi, primer ve sekonder kardiyovasküler koruma amacıyla kullanılmamalıdır. Yalnızca östrojen kullananlarda ölümcül olan ve olmayan inme riski artmıştır.

- Endometriyumun korunması açısından, progesteronun farklı biçimlerde kullanımı (uzun süreli progesteron -3-6 ayda bir, 12-14 gün süreyle- progesteron içeren intrauterin araçlar ya da progesteronsuz düşük doz östrojen) hakkında yeterli veri yoktur.

- Hormon tedavisi kullanımı sonucu oluşan meme kanseri risk artışı, alkol kullanımı, obezite (Vücut kitle indeksi>30), 30 yaşından sonra yapılan ilk doğum, geç menopoz risk etmenlerinden daha farklı değildir.

- Osteoporoz ve buna bağlı kırıkların önlenmesinde Östrojen-progesteron tedavisinin etkin olduğu kanıtlanmıştır. Osteoporozun tedavisinde, bifosfanatlar, SERM ve kalsitonin kullanımı da uygundur. Ayrıca, pre- ve postmenopozal dönemde günlük egzersiz, kalsiyum alımı ve güneş ışığından yararlanmaya özen gösterilmelidir. Kemik mineral kaybını değerlendirirken, Türk kadın popülasyonuna dayalı sağlıklı verilerin olmadığı göz önünde tutulmalıdır. Özel durumlar dışında, kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin iki yıldan sık aralarla yapılmasına gerek yoktur.

- Postmenopozal dönemde östrojen-progesteron tedavisinin kullanım süresi konusunda eldeki verilere göre görüş birliği yoktur. Tedavinin en az süre ile verilmesine dikkat edilmelidir. Ancak meme kanseri açısından, beş yıldan uzun süreli östrojen-progesteron tedavisi kullanımında, tedaviye devam edilip edilmeyeceğine bireysel değerlendirmelerle karar verilmelidir. Tek başına östrojen tedavisi uygulanımı meme kanseri riskinde önemli bir artışa neden olmamaktadır.

- Prematür over yetmezliği (prematür menopoz) ve erken yaşta cerrahi menopoz olguları için hormon tedavisi uygulamasında, günümüz verilerine göre süre kısıtlaması yoktur.

- Günümüzde tedavide en düşük dozlar (konjuge östrojen için 0.625 mg'dan, mikronize 17 östradiol için 1 mg'dan, transdermal 17 östradiol için 0.05 mg'dan düşük dozlar) tercih edilmelidir.

- Postmenopozal kadınların hormon tedavisinde kar-zarar dengesi ve maliyet düşünülmalıdır.

- 65 yaş ve üzerinde östrojen-progesteron ya da yalnızca östrojen tedavisi alan kadınlarda hafif kognitif bozukluklara karşı koruyuculuk olmadığı gibi, artmış demans riski vardır.

- Bu verilerin ışığında, postmenopozal kadında hormon tedavisi uygulamasının, "kişiye özgü" yapılması önerilmektedir. Tedavi almayı planlayan ya da almakta olan kadınlarla olası riskler ve yararlar tartışılmalıdır.

Kaynaklar

1- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33.

2- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.

3- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators. 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 May 28;289(20):2651-62.

4- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004 Jun 23;291(24):2947-58.

5- Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004 Jun 23;291(24):2959-68.

6- 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. Erratum in: Lancet. 2003 Oct 4;362(9390):1160.

7- Hormon Tedavisi Konsensus Sonuçları. 4-5 Ekim 2003, İstanbul, Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği.