

BÖLÜM 50

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Serkan KUMBASAR¹

Giriş

Menapoz; son bir yılda menstrüel kanamanın klinik olarak bilinen herhangi bir patolojik neden olmaksızın tamamen sona ermesidir (1). Ortalama menopoz yaşı 51. 4 dir. Kadınlarda beklenen yaşam süresinin artışına rağmen, ortalama menopoz yaşı değişmemiştir (2). Menapoza girildiğinde overdeki folikül yokluğuna bağlı olarak, overden üretilen estrogen ve progesteronda belirgin azalma ve buna bağlı olarak FSH konsantrasyonunda artma olur. Bu değişikliklere bağlı olarak hastalarda; vazomotor semptomlar, ürogenital atrofi, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, kognitif emosyonel, seksüel, meme ve cilt ile ilgili problemler ortaya çıkar. Menapozun majör sonuçları primer olarak estrogen ile ilişkilidir (3). Hormon replasman tedavisi (HRT): estrogenle ilişkili endometrial hiperplaziyi önlemek amacıyla uterusu olan kadınlarda, kombine estrogen ve progesteronun birlikte verilmesi ve ayrıca histerektomi geçirmiş kadınlarda da karşılanmamış estrogen verilmesini içeren geniş bir tanımlamadır (4)

Her tedavide olduğu gibi hormon replasman tedavisinde de olası riskler vardır. 2002’de yapılan

WHI çalışması ile; asemptomatik postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler koruma üzerindeki etkileri ve meme kanseri üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın estrogen + progesteron kolunda kardiyovasküler riskte artma olması ve meme kanseri olgularında beklenen izlem sınırının aşılması nedeniyle çalışma sonlandırılmıştır(5, 6). Geçmişte HRT, koroner arter hastalığından ve osteoporozdan korunma amaçlı kullanılmıştır. Ancak Women’s Healty İnitiativ çalışmasından sonra böyle bir endikasyon kalmamıştır. Artık HRT, kronik hastalıkların (bu grupta; osteoporoz, koroner kalp hastalıkları, bilişsel fonksiyonlar ve bunama yer almaktadır) önlenmesi için önerilmemektedir(7). 2002 yılında yayınlanan WHI çalışmasından sonra HRT kullanımı %80 azalmıştır(8).

Hormon replasman tedavi endikasyonları

Vasomotor semptomlar: Vazomotor semptomlar yüz kızarması, sıcak basması ve gece terlemesi birlikteliği olarak bilinmekte ve sıcak basması olarak adlandırılmaktadır. Sıcak basmaları menopoza geçişte ve erken postmenopo-

¹ Uzm. Dr. Serkan KUMBASAR, Gazi Osman Paşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü doktor1977@hotmail.com



Transvajinal ultrason (TVUS): Endometrium kalınlığı takip amaçlı kullanılır. Ancak karşılıksız estrogen tedavisi ya da sıklıkla progestin ile birlikte uygulanan estrogen tedavisi gören kadınlarda endometrial hiperplazi/kanseri dışlamak için endometrial biyopsi kadar güvenilir olmadığı düşünülmektedir. Bu tür kadınlar için kalınlık eşikleri iyi belirlenmemiştir. Bu nedenle endometrial örnekleme, endometrial hiperplazi ve / veya karsinom dışlamak için hala altın standarttır (41).

Mamografi : Kısa bir zaman aralığı içinde hormon replasman tedavisi kullanan kadınlarda bile rutin mamografi ve meme muayeneleri yapılmalıdır. WHI çalışmasına göre kombine HRT alan kadınlarda 4 yıla kadar meme kanseri riski artmamıştır. Bununla birlikte, anormal mamogramlar hem estrogen tedavisi (et) hem de ept'de kullanan kadınlarda görülür(42).

Kullanım Süresi

Standart öneri:60 yaş altı kadınlarda hormon replasman tedavisi kullanım süresi için standart öneri beş yıl veya daha azdır. Bununla birlikte;çoğu kadın için sıcak basmaları, son adet döneminden sonra 10 ila 20 yıl kadar devam eder. Çoğu klinisyen, primer overian yetmezliği hariç, dört ila beş yıllık kullanımdan sonra HRT'nin durdurulmasını önermektedir (42).

Postmenopozal Replasmanda Hormon İçermen Diğer Yöntemler

Estrogen tedavisi kesildikten sonra tekrarlayan, rahatsız edici sıcak basmaları yaşayan kadınlar için, estrojene devam etmeyi düşünmeden önce, ilk başta hormonal olmayan seçenekleri düşünmek gerekir. Ek olarak meme kanseri, KHV veya VTE riskine bağlı olarak hormon tedavisine aday olmayan orta ila şiddetli sıcak basmaları olan kadınlar için ve HRT almamayı seçenler için, hormonal olmayan ajanlar tercih edilir (43). Pozitif sonuçlara sahip en iyi çalışılan ajanlar arasında seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin- norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) anti-epileptikler, klonidin, oksibutin, fitoöstrojenler gibi ilaçlar bulunur.

KAYNAKLAR

1. Hammond CB, Maxson WS. Estrogen replacement therapy. Clin Obstet Gynecol. 1986;29(2):407-30.
2. Adena M, Gallagher H. Cigarette smoking and the age at menopause. Ann Hum Biol 1982;9 121-130
3. Mishra G, Kuh D. Perceived Change in Quality of Life During the Menopause. Social Science & Medicine 2006;62:93-102.
4. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2017; 24:728.
5. 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; 288:321.
6. 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; 291:1701.
7. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1:CD004143.
8. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2010. Obstet Gynecol 2012; 120:595.
9. Steams V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, et al. Hot flashes. Lancet 2002;360:1851-1861.
10. Shams T, Firwana B, Habib F, et al. SSRIs for Hot flashes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. J Gen Intern Med 2013;29(1):204-13.
11. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Menopause 2014; 21:1063.
12. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:3975.
13. Baker VL. Alternatives to oral estrogen replacement. Trans dermal patches, percutaneous gels, vaginal creams and rings, implants, other methods of delivery. Obstet Gynecol Clin North Am 1994; 21:271.
14. Santen RJ, Allred DC, Ardoyn SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:s1.
15. Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. Obstet Gynecol 2010; 115:839.
16. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med



- 1991; 325:1196.
17. Darling GM, Johns JA, McCloud PI, et al. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:595.
18. C Campagnoli, N Biglia, F Altare, et al. Differential effects of oral conjugated estrogens and transdermal estradiol on insulin-like growth factor 1, growth hormone and sex hormone binding globulin serum levels. *Gynecol Endocrinol*. 1993 Dec;7(4):251-8.
19. Norman A Mazer. Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women. *Thyroid*. 2004;14 Suppl 1:S27-34
20. Van der Vange N, Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, et al. Effects of seven low-dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding globulin, total and free testosterone. *Contraception* 1990; 41:345.
21. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, et al. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005; 105:779.
22. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al.; Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. *Obstet Gynecol*. 2014 Dec;124(6):1147-1156.
23. Ripperda CM, Maldonado PA, Acevedo JF, et al. Vaginal estrogen: a dual-edged sword in postoperative healing of the vaginal wall Menopause. 2017;24(7):838-849.
24. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Sys Rev*. 2004;(3)
25. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update*. 2005 Nov;11(6):545-60.
26. 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. *Lancet*. 1997 11;350(9084):1047-59
27. Moorjani S, Dupont A, Labrie F, et al. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with utrogestan in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:373.
28. Gillet JY, Andre G, Faguer B, et al. Induction of amenorrhea during hormone replacement therapy: optimal micronized progesterone dose. A multicenter study. *Maturitas* 1994; 19:103.
29. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283:485.
30. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:328.
31. Long ME, Faubion SS, MacLaughlin KL, et al. Contraception and hormonal management in the perimenopause. *J Womens Health (Larchmt)* 2015; 24:3.
32. Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, et al. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 121:959.
33. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009; 92:1025.
34. Giulio Formoso, Enrica Perrone, Susanna Maltoni, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 12;10(10):CD008536.
35. Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008; 359:2005.
36. Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4567.
37. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med* 2005; 118 12B:74.
38. Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011; 128:144.
39. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:1.
40. Steiner AZ, Xiang M, Mack WJ, et al. Unopposed estradiol therapy in postmenopausal women: results from two randomized trials. *Obstet Gynecol* 2007; 109:581.
41. Chlebowski RT, Anderson G, Pettinger M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Arch Intern Med* 2008; 168:370.
42. Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4567.
43. Thacker HL. Assessing risks and benefits of nonhormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal and postmenopausal women *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(7):1007-16.