

BÖLÜM 28

POSTMENOPOZAL HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Hale ÇETİN ARSLAN¹

GİRİŞ

Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) tanımlamasına göre menopoza; ovaryum aktivitesinin yitilmesi, ve buna bağlı olarak östrojen ve progesteron hormon üretiminde azalma, siklik menstrüasyonun 12 ay süresince tamamen sonlanmasıdır. Doğal menopoza kadından kadına farklılık göstermekle birlikte, çoğunlukla 45-55 yaşlar arasında görülür. Bilateral overlerin çıkarılmasıyla oluşan menopoza ise 'cerrahi menopoza' adı verilir. Öncesi dönem premenopozal, sonraki dönem ise postmenopozal dönem olarak adlandırılır.

Beklenen insan ömrünün uzaması ve kaliteli yaşam beklentisinin artmasıyla menopoza kadın yaşamında giderek önem kazanmaktadır. Günümüzde kadın yaşam süresi ortalama 80 yıl olup; bunun yaklaşık %40'ı, ortalama 30 yılı postmenopozal dönemde geçmektedir (1). Menopozdaki bir kadında sıcak basmaları, gece terlemeleri, uykusuzluk, vajinal kuruluk, ruh durum değişiklikleri, dikkat ve hafıza ile ilgili sorunlar; uzun dönemde ise osteoporoz ve koroner kalp hastalığı risklerinde artış görülebilmektedir. Hormon replasman tedavisinin amacı, overlerden salgılanan hormon düzeyinde olmasa da, yerine koyulması ile hayat kalitesini bozan olumsuz durumların sonlanmasını hedefleyen tedavi biçimidir.

Menopoz sonrasında hormon replasman tedavisine başlamak, hem hekim hem de hasta tarafından çekince ile karşılanmaktadır. Ancak araştırmalar gösteriyor ki; östrojen tedavisi ile vazomotor semptomların sıklığında ve şiddetinde azalma ile depresyon durumunda iyileşme görülmekte, böylelikle yaşam kalitesinde artma, uzun dönemde ise osteoporoz ve kalp hastalıkları riskinde azalma gözlenmiştir (2,3). Hatta Alzheimer gibi ilerleyici bir hastalığın

¹ Uzm. Dr., SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., halecetin90@gmail.com

gelişme riskini azalttığı, ilerlemesini de durdurduğu üzerinde durulmaktadır (4). Bununla birlikte, bilinen sağlık riskleri ve uzun dönem kullanımına bağlı belirsizliklere bağlı olarak menopozdaki kadınlarda HRT' ye başlama oranı ve başlayan olgularda da tedaviye uyumda büyük problem yaşandığı belirtilmektedir (5,6). Tedavinin olası sağlık riskleri, endometrium kanseri ile meme kanseri riskindeki hafif artıştır, ki bu da 10 yıllık kullanımdan sonra ortaya çıkmaktadır. Hormon replasman tedavisinde progesteron kullanımının amacı ise, östrojenin endometrium üzerindeki etkilerini karşılayarak bu riskleri minimize etmektir.

Hormon Replasman Tedavisi

Hormon replasman tedavisi (HRT) 70 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Son 20 yılda ise hastalar tarafından daha çok sorgulanmakta ve tercih edilmektedir. Bu durumun temel nedeni, yaşam standartlarının artmasıyla, beklenen ömür sürelerindeki artıştır.

Tarihçesi

17. yy da Avrupa' da menstrüasyon kanının zehirli olduğu inancı nedeniyle, menopoz sonrası akmayan kanın bu şikayetlere sebep olduğu ve zehirlediği görüşü vardı. Tedavide ise ilk olarak sülükler kullanılmıştır. Daha sonra 19. yy sonlarına doğru, Marie Bra tarafından menopoza over yetmezliğinin sebep olduğu görüşü ortaya çıktı, ve tedavide over dokusunun kullanılması gerektiği savunuldu. 1923 yıllarında ise Allen ve Doisy' nin domuz overlerinden östrojen izole etmesi ile 1926 ve 1931 yıllarında ilk ticari amaçlı östrojenler kullanıma sunuldu.

Östrojen replasman tedavisi 1960 yıllarından itibaren kabul gören bir tedavi halini aldı. Ancak 1970'li yıllarda kullanılan sentetik östrojenlerden dietilbestrol (DES)'nun vajinal adenokanserle ilişkisinin bulunması ile kullanımı gittikçe azaldı. 1980 yıllara gelindiğinde HRT tedavisi alan postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler sistem, iskelet sistemi ve vertebra kırıklarında %50' ye varan azalma görülmesi ile tekrar popülerite kazanmıştır.

Hormon Replasman Tedavisinin Güncel Kullanım Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Bugünkü literatür temel alındığında, hormon tedavisi kadınlara risk-fayda durumu gözönüne alınarak bireysel semptomların durumuna göre verilmelidir. Tablo 1'de belirtildiği üzere, hormon tedavisi vazomotor semptomların ve

vajinal atrofinin tedavisi ile osteoporozun profilaksisi ve tedavisinde endikedir. Tedavi gereksiniminin 6 ile 12 ay arayla yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu nedenle uzun dönemde osteoporozun önlenmesi ya da tedavisi gereken kadınlarda, kemik spesifik ajanların kullanımı daha uygun olacaktır. Eğer östrojen tedavisi izole vajinal semptomlar için verilecekse, düşük düzeyde lokal vajinal uygulama önerilir ve güvenlidir.

Uterusu olan kadınlarda endometrium kanseri riskini azaltmak için östrojen ile progesteron birlikte kullanılmalıdır. Progesteronlar günlük tedavide östrojenle birlikte sürekli (sürekli) olarak verilebilir. Bu durumda sıklıkla amenore görülür. Alternatif olarak, östrojen her ay 25 gün boyunca uygulanabilir ve son 10 gün boyunca progesteron eklenir. İlaçlar, 5 gün boyunca bırakılır ve endometrial dökülme ve kanama beklenir. Diğer yaygın kullanılan rejimde östrojen sürekli verilirken her ayın ilk 10 günü progesteron eklenir. Bu siklik tedavi, sıklıkla menopozal geçiş döneminde kullanılırken, sürekli tedavi genellikle menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda tercih edilir.

Progesteron salınımı yapan rahim içi araç (Mirena), farklı bir seçenek olsa da, postmenopozal kadınlarda çoğunlukla oral progesteronlar kullanılır (7). Düşük dozda kombine oral kontraseptifler genç perimenopozal kadınlarda etkilidir.

Tablo 1'de belirtildiği üzere; bilinen ya da kuşkuyla meme kanseri, östrojene bağımlı neoplazi, etyolojisi bilinmeyen anormal genital kanama, gebelik, aktif karaciğer ve safra kesesi hastalığı olanlar ile tromboemboli öyküsü olan kadınlarda östrojen kullanımı kontrendikedir. Ayrıca, veriler oral kullanılan östrojenin, pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerde üretimini uyardığını ve venöz tromboemboli (VTE) riskinde iki kat artış olduğunu göstermiştir.

Tablo 1: Hormon replasman tedavisinin endikasyonları ve kontrendikasyonları

HRT'nin endikasyonları	HRT'nin rölatif kontrendikasyonları	HRT'nin kesin kontrendikasyonları
Vazomotor semptomlar	Meme kanseri anamnezi	Gebelik
Ürogenital atrofi	Tekrarlayan tromboflebit ya da tromboembolik hastalık öyküsü	Tanı konulmamış uterin kanama
Kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk		Aktif tromboflebit
Osteoporoz profilaksisi ve tedavisi		Karaciğer ve safra kesesi Hastalıkları

Östrojenler progesteron yokluğunda, sürekli kullanıma bağlı olarak, endometrium üzerinde hiperplazi, atipi veya karsinoma gibi patolojilere yol açabilir. Bu durum östrojenin endometrium üzerinde artan mitotik aktivitesine bağlı olarak görülür. Yapılan bir çalışmada postmenopozal kadınlara günde 0.625 mg konjuge östrojen verilmiş, 1 yılın sonunda bakıldığında 5 hastadan birinde hiperplazi görülmüştür (8). Literatürde postmenopozal kadınlarda, endometrium kanseri insidansı hormon tedavisi almasa bile 1/1000 olarak görülmektedir. Hormon replasman tedavisi alan hastalarda bu risk 2 ile 10 kat oranında artmaktadır (9). Başka bir çalışmada bu riskin esas olarak 10 yıllık kullanımdan sonra ortaya çıktığı görülmüştür (10).

Progesteron, antimitotik etkinliği ile endometrial büyümeyi durdurur, ve östrojen reseptörlerini inhibe eder, östrojenin uyardığı onkojenlerin transkripsiyonunu baskılar. Bu etkilerinden dolayı progesteron tedaviye eklenmelidir. En az 10 gün/ay olarak tedavide progesterondan yararlanılır. 10 günden daha az verildiğinde, kadınların %2-3'ünde hiperplazi gelişebilmektedir (11). Yapılan çalışmalar tedaviye progesteron eklendiğinde endometrium kanseri insidansının azaldığını göstermektedir. Aynı zamanda, hormon replasman tedavisi alan hastaların, anormal kanama olmaksızın rutin yapılan endometrial kalınlık takiplerinde endometrial patolojiler erken saptanabilmektedir. Pek çok çalışma göstermiştir ki endometrial kalınlık 5 mm'i aştığında patoloji gelişme riski artmakta, endometrial biopsi önerilmektedir (12). 10mm'i aştığında ise fraksiyone endometrial örnekleme önerilir. Aynı zamanda tedavide sadece östrojen kullanan hastalarda yılda bir kez, östrojen+progesteron kullanan ancak ara kanaması tekrarlayan hastalarda da endometrial örnekleme önerilmektedir.

Hormon replasman tedavisi ile ilgili olduğu düşünülen, tedaviye uyumu etkileyen diğer bir konu ise; meme kanseri riskidir (13). Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup; %75'i menopoz sonrası dönemde ortaya çıkar. Yapılan çalışmaların bir kısmı, hormon replasman tedavisinin meme kanserine yol açtığı riskini saptamazken (14), bir kısım çalışma ise riskte hafif bir artma (relatif risk 1.1-1.57) saptamıştır (15,16) Bu konuda yaygın düşünce, hormon replasman tedavisinin meme kanserini başlatmasından ziyade, önceden var olan bir prosesi hızlandırabileceği yönündedir. Aslında bu durum, hormon tedavisinin etkisi midir yoksa yaşlanmaya bağlı zayıflayan immun cevabın etkisi midir tartışılır. Bu nedenle hormon replasman tedavisi alan kadınlara; sonuçları tartışmalı da olsa bu bilgiler verilmeli, aylık meme muayenelerini kendi kendilerine nasıl yapacakları anlatılmalıdır. Hormon replasman

tedavisi alsın ya da almasın, meme kanseri riski açısından 40 yaş üstü her kadına mamografik inceleme ile kontrol önerilmelidir. Meme ultrasonografisinin taramada tek başına kullanımı malignite saptamadaki güvenilirliği düşük görüldüğünden önerilmemektedir. Progesteron tedavisinin ise endometrium üzerinde olduğu gibi meme üzerine koruyucu bir etkisinin olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14,15,16,17). Bu yüzden histerektomi olmuş kadınlara tedavisinde progesteron eklenmesi gerekmemektedir.

Tedavide kullanılacak östrojenler ve progesteronlar şunlardır:

Östrojenler

1. Oral östrojenler

Konjuge östrojenler

17 β -östradiol

Estradiol asetat

10 sentetik östrojen

2. Transdermal ilaçlar

17 β -östradiol

3. Vajinal kremler

Östradiol asetat

Progesteronlar

1. Oral

MPA

Mikronize progesteron

2. Vajinal

Progesteron

Kombine ilaçlar

1. Oral sürekli

CEE + MPA

17 β -östradiol + Drospirenon

17 β -östradiol + Noretindron asetat

2. Transdermal sürekli

17 β -östradiol + Levonorgestrel

Tedavinin oral veya transdermal verilmesi, etkinlik veya tedaviyi bırakılmayı gerektirecek yan etki açısından farklılık göstermemektedir. Bu nedenle hekim tercih ettiği yoldan verebilir. Ancak günümüzde hekimlerin büyük çoğunluğu oral tedaviyi tercih etmektedir.

Tibolon, sentetik bir steroid olup zayıf östrojenik, progestajenik ve androjenik etkiye sahiptir. Tibolon postmenopozal kadınlarda endometrium ve meme üzerine bir etkisi olmaksızın, osteoporoz ve duygu-durum değişiklikleri gibi menopozal semptomlar üzerinde etkilidir. Progestajenik olduğundan endometrium üzerine etkisizdir. Meme üzerine etkisi ise östrojenlerden farklıdır. Mamografide dansite artışına yol açmaz, aynı zamanda meme hassasiyeti sıklığı ise düşük bulunmuştur (%10).

SONUÇ

Günümüzde gelişmiş ülkelerde, kadınlar yaşamlarının ortalama 30 yılını postmenopozal dönemde geçirmektedir. Bu dönemde yaşanan menopozal semptomlar kadınların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Menopozal semptomların sıklığında ve şiddetinde azalma sağlayan, hormon replasman tedavilerinin faydalı olduğu yapılan gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak hormon replasman tedavisine başlama ya da başlamama ile ilgili karar kişiseldir ve sağlık bakım sağlayıcısı kılavuzluğunda hastanın kendi kararı olmalıdır. Tedavinin olası sağlık riskleri ve sonuçları kesin olmasa da, hastanın tedaviye başlamadan önce detaylı olarak bilgilendirilmesi önerilir. Bu durum aynı zamanda tedaviye uyumu da arttıracaktır. Hormon tedavisini aniden kesme veya azaltarak kesme kararı tam olarak açık değildir. Bu süreçte bazı vazomotor semptomların tekrarlaması beklenir.

KAYNAKLAR

1. Olshansky SJ, Cames BA, Cassel CK. The aging of the human species. *Sci Am.* 1993;268(4): 46-52.
2. Palacios S. Current perspectives on the benefits of HRT in menopausal women. *Maturitas.* 1999;33 Suppl 1: 1-13.
3. Keating FS, Manassiev N, Stevenson JC. Maximizing the use of HRT: Focus on hysterectomized women. *Current Medical Research and Opinion.* 1999;15(4): 290-297.
4. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effects of estrogens during menopause and age of onset of Alzheimer's disease. *Lancet.* 1996;348(9025): 429-432.
5. Chung THK, Lau TK, Cheung LP, et al. Compliance with hormone replacement therapy in Chinese women in Hong Kong. *Maturitas* 1998;28(3): 213-219.
6. Hammond CB. Women's concerns with hormone replacement therapy – compliance issues. *Fertil Steril.* 1994;62(6 Suppl 2): 157-60.

7. Peled Y, Perri T, Pardo Y, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system as an adjunct to estrogen for the treatment of menopausal symptoms; a review. *Menopause*. 2007;14(3):550-554.
8. Varma TR. Effect of long-term therapy with estrogen and progesterone on the endometrium of postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64(1): 41-46.
9. Paganini Hill T, Ross RK, Hendersen BE. Endometrial cancer and patterns of use of estrogen replacement therapy: a cohort study. *Br J Cancer*. 1989;59(3): 445-447.
10. Kurman RJ, Kalminski PF, Norris IJ. The behavior of endometrial hyperplasia: A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2): 403-412.
11. Voigt LF, Weiss NS, Chu JR, et al. Progestagen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet*. 1991;338(8762): 274-277.
12. Richeson LS, Wahner MW, Melton LJ, et al. Relative contributions of aging and estrogen deficiency in postmenopausal bone loss. *New Engl J Med*. 1984;311(20): 1273-1275.
13. Palacios S. Cancer surveillance during HRT. *Int J Fertil* 1996;39 Suppl 2: 93-98.
14. Bergkvist L, Adami HO, Persson O, et al. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progesterone replacement. *New Engl J Med*. 1989;321(5): 293-297.
15. Bergkvist L, Adami HO, Persson O, et al. Prognosis after breast cancer diagnosed in women exposed to estrogen and estrogen-progesterone replacement therapy. *Am J Epidemiol*. 1989;130(2): 221-228.
16. Colditz G A, Stampfer M J, Willet WC, et al. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer. 12-year follow-up from the Nurse's Health Study. *Cancer Causes Control*. 1992;3(5): 433-439.
17. Dupont WD, Page Di, Rogers 1W, Parl FF. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease, and other variables on breast cancer risk. *Cancer*. 1989;63(5): 948-957.