



Konu Yazarı

Prof. Dr. Hikmet HASSA

Yazışma adresi

Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
26480, ESKİŞEHİR

**MENOPOZ OLGULARINDA TEDAVİ
YAKLAŞIMINI ETKİLEYEN (HERS, WHI, MWS)
ÇALIŞMALARI VE GÜNCEL DURUM**

Ülkeler bazında ele alındığında değişimler gösteren ortalama menopoz yaşı Türk kadını için 47-48'li yaşlar iken Amerikalı kadınlar için 51-52'li yaşlardır. Tüm ülkeler için artmakta olan doğuştan yaşamın 70-75'li yıllara uzaması ise menopozlu yılların kadın hayatının yaklaşık 25 yılı içinde yer alacağını göstermektedir.

Over ve hormonları insanlıkla birlikte var olduğundan bunların eksiklikleri ile ortaya çıkan sorunlar da insanlık tarihi kadar eskidir.

Ancak, Estrojen'lerin 1920'li yıllarda sentezlerinin yapılmış olduğu hatırlanırsa, menopozdaki kadınlarda yaşam kalitesini arttırmayı hedefleyen tedavilerin son yarım yüzyılı aşan bir dönemde gerçekleştiğini söylemek mümkündür.

Menopozdaki kadında kısa, ara ve uzun dönem semptomların tedavisinde kullanılan sentetik olarak elde edilmiş over kaynaklı Estrojen (E), Progesteron (P) ve Testosteron (T) gibi steroid hormonlar, 50 yılı aşan süre içinde çok geniş sayıda çalışmalara konu olmuş değişik farmakolojik formüller içinde etki ve yan etkileri araştırılmış, üzerlerinde geniş deneyimlerin var olduğu hormonlardır.

Klinik araştırmalar içinde 50 yıla yakın bir dönemde yer alan observasyonel çalışma sonuçları ile son 2-3 yıl öncesine kadar belirli bir tedavi algoritmasına sahip olduğumuz menopoz olgularına yaklaşım, son yıllardaki randomize kontrollü çalışmalar ışığında tartışılan bir konu olmuştur.

Bu yazıda son yıllardaki Menopozda Hormon Tedavisi (HT) konusuna damgasını vuran konuyu tartışmaya açan 3 önemli klinik çalışma üzerinde durulacaktır.

Bu çalışmaların amaçlarından kısaca bahis olunup, önemli bulguları hatırlatılacak ve bu bulgular ışığında günümüzde çalışmaları kritize eden önemli tartışmalara yer verilecektir.

Yazının sonuç bölümünde de günümüzde HT ne yaklaşım özetlenecektir.

Ele alınacak Klinik çalışmalar sırası ile; HERS (Hearth and Estrogen / Progestin Replacement Study), WHT (The Women's Health Initiative Study) ve MWS (The Million Women Study) dir.

I. HERS / HERS-II⁽¹⁻⁴⁾

Observasyonel çalışmalarda HT kullanımını sonucu

Koroner Kalp Hastalıklarının (KKH) da % 35-80 varan iyilik hali ile karşılaştırılması, araştırmacıları HT ve KKH ilişkisini daha detayla incelemeye yönlendirilmiştir. HERS çalışması, Menopozda HT'nin KKH açısından sekonder koruyuculuğunun değerlendirilmesi esas amacı ile planlanmıştır.

Koroner hastalık sorunlu postmenopozdaki ortalama yaşları: 66.7 olan olgular günlük 0.625 mgr Conjuge-Eguine - E (CEE) ve 2,5 mgr Medroxyprogesterone - acetate (MPA) kullanmış ve bu gurup plasebo kullanan kontrol gurubu ile karşılaştırılmıştır.

Randomize, kör ve plasebo kontrollü olarak 2763 olguda, 4.1 yıl süren çalışma sonuçları 1998 yılında yayınlanmıştır.

Araştırma sonuçları içinde, hormon tedavisi (HT) kullanan gurubda kontrol gurubuna göre, Non-fatal myokard enfarktüsü (MI), KKH dan ölüm, unstable angina ve koroner revaskülarizasyon gereksinimi açısından risk azalması olmadığı saptanmıştır.

Diğer bir ifade ile HERS menopozda HT' nin KKH açısından sekonder bir koruyucu olmadığını göstermiştir. HERS çalışmasında HT kullanan gurubda ilk kullanım yılında koruyuculuk bir tarafa, KKH ait olaylarda artmış bir risk ile de karşılaştırılmıştır.

Primer hedef olarak Non-fatal-MI ve KKH ölüm olayları ele alındığında ,bu risklerin 3-5 yıllık periyod içinde azalma gösterdiği de saptanmıştır.

HERS çalışmasının ilk 4.1 yıllık peryodunda yürütülen ve HERS-I olarak da adlandırabileceğimiz birinci periyod sonuçlarında yıllar içindeki Non-fatal-MI ve KKH'dan ölüm olayları için Relative Hazard: RH (% 95 CI) 1,2,3,4 ve 5 yıllar açısından sırası ile 1.52 (1.01- 2.29), 1.00 (0.67-1.49), 0.87 (0.55- 1.37)

0.67 (0.43-1.04) olarak bulunmuştur.

HERS-1 çalışmasının önceden sahip olunan observasyonel çalışma sonuçlarından farklı olması ve HT' nin ilk kullanım yıllarındaki getirdiği risklerin yıllar içindeki gerçek seyirinin ne olduğunu anlamak amacıyla çalışma 2.7 yıl daha uzatılmıştır. Böylece postmenopozal koroner sorunlu olgularda uzun süre HT kullanımını ile KKH üzerindeki etkileri detaylı olarak incelenmek istenilmiştir. HERS-II HERS-I 'in devamı olarak yürütülen bir çalışmadır.

HERS- II 'de 1260' ı hormon kullanan ve 1260' ı kontrolü oluşturan 2510 olgu kör olmayan, observasyonel bir takip altında incelendiler. Ayrıca HERS-II ' de kardiyovasküler olmayan, tromboemboli, safra yolları cerrahisi, kanser, kırık ve total mortalite verileri de değerlendirildi.

Ortalama yaşın 71 olduğu çalışma gurubunda, 6.8 yıllık

takip sonucu HT (E+P)'nin KKH'li postmenopozal kadınlarda Non-fatal-MI ve KKH bağlı ölüm gibi risklerde azalma yapmadığı ortaya konuldu.(Düzeltilmemiş RH (%95,GA) : 1.00 (0.77-1.29)

Sonuç:

HERS-I ve II için düzeltilmemiş- RH (%95,GA) sırası ile: 0.99 (0.81-1.22), 1.00(0.77-1.29) ve overall – RH: 0.99 (0.84-1.17) olarak bulundu.

HERS-I ve HERS-II çalışmaları sonucunda; Menopozda HT'nin (E+P) KKH olan kadınlarda kullanımının hastalığa ait riskleri azaltmadığı için sekonder korumada yeri olmadığı görüşü benimsendi.

HERS-I ve HERS-II Üzerindeki Tartışmalar

HERS-I / II Sonuçları yayınlanınca çalışmayı sınırlayıcı olarak düşünülen görüşler ile, pozitif ve negatif tartışmalar gündeme geldi:

- Bu çalışma gurubu, HT açısından herhangi bir kadını temsil etmekten çok, kalp hastalığı olan ve HERS-I 'de ortalama yaş: 67, HERS-II' de ortalama yaş: 71 gibi menopoz tedavisi için ileri yaş gurubunu temsil etmektedir.
- HERS çalışmalarına alınan olgularda çalışma öncesi, MI, by-pass operasyonu geçirmiş olmak, anjioplasti yapılmışlığı, Koroner arterde daralma gibi en az bir ciddi olay göz ardı edilemeyecek konulardır.

Normal popülasyonda ise, HT uygulanan genç menopoz lularda kadınların % 6'dan azında aynı anda kalp hastalığı bulunmaktadır.

- Observasyonel çalışmalarda HT'nin KKH' da iyileştirici etkisi saptanmış ve yaklaşık RR: 0.5-0.7 civarlarında bulunmuştur. HERS sonuçlarının çoğu ile uyumsuz olan observasyonel çalışmaların daha genç, daha sağlıklı, daha eğitimli kişilerde yapılması bu sonuçları doğurmuştur.
- HERS çalışmaları yalnız-E ya da E+P'nin sekonder korumadaki yerini karşılaştırmamış ayrıca KKH gelişmesini önleyip önlemediğini araştırılan bir çalışma niteliğinde de planlanmamıştır.
- HERS-II, yalnızca kalp hastalığı olan kadınlarda HT'nin kalp üzerine olumlu yada olumsuz bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur.

II. WHI(5-17)

HERS çalışması ile aynı zamanlarda planlanan ve 373.092 kadının taranarak toplam yaklaşık 27.000 olguda yürütülen WHI çalışması, Prospektif-randomize kontrollü bir çalışma olarak, 50-79 yaş gurubu (ortalama 63 yaş) sağlıklı post-menopoz olgularda yürütülmüştür.

HERS' ten farklı olarak çalışma gurubunu, KKH' li değil, sağlıklı menopoz olguları teşkil etmiştir.

Ayrıca HERS'in yaklaşık 10 katı büyüklüğündeki bu çalışmada, HERS' den farklı olarak HT' nin KKH'nın fatal olmayan-MI ve KKH bağlı ölüm riskleri açısından primer profektik etkisi incelemeye alınmıştır.

WHI da çalışma gurubunda, günlük E+P (0.625 mgr CEE+ 2.5 mgr MPA) kullanan uterusu bulunan olguların kontrol gurubu ile karşılaştırılması yanı sıra, yalnız günlük 0.625 mgr CEE kullanan histerektomize olguların da kontrol gurubuna göre değerlendirilmesi yapılmıştır. WHI çalışmasının toplam süresi 8.5 yıl olarak planlanmıştır.

Çalışmanın primer hedefi

HT kullanılan sağlıklı postmenopoz olgularında KKH'nın fatal olmayan – MI ve KKH bağlı ölüm riskleri ile, Invaziv meme- ca 'nın araştırılmasındaki risk / yarar dengesinin değerlendirilmesi ve bulgularının kontrol guruplarına göre karşılaştırılmasıdır.

Bu primer hedefe ek olarak çalışma guruplarında, strok, pulmoner embolizm (PE), Endometrium- ca, Kolorektal-ca, Kalça kırığı ve diğer nedenlere bağlı ölümler de incelemeye alınmıştır.

HERS çalışmasında çalışmaya katılan 2763 kadının tamamının randomizasyon öncesi KKH var iken, WHI çalışmasında uterusu olan kadınlarda aynı E+P kombine protokolünün uygulandığı, kör randomize, kontrollü çalışma söz konusudur.

WHI da çalışmaya katılan kadınların yalnızca % 7.7' de daha evvelden KKH varlığı bildirildiğinden ,WHI genel olarak sağlıklı postmenopozlularda yürütülen bir çalışma olarak kabul edilmiştir.

II.a: Sonuç

II-a-1

WHI-Uterusu olan sağlıklı postmenopozlu olgularda yürütülen ve E+P kullanan olgulara ait sonuçlar

Çalışmanın bu kolu toplam 8,5 yıl planlanmasına karşılık 31. mayıs 2002 tarihinde ortalama 5.2 yıllık bir

izleme süresi sonunda durdurulmuştur.

Durdurulma nedeni

İnvaziv meme-ca ile ilgili istatistiksel sonuçların, bu yan etki için belirlenmiş olan risk üst sınırını aşmış olmasıdır. RR:(%95,GA: Güven Aralığı): 1.26 (1.00-1.59) Bu döneme kadar E+P uygulanan kolda elde olunan önemli bulgular ve bunlara ait tahmini risk oranları aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

KKH: 286 olgu, HR: 1.29 (1.02-1.63)
Meme-Ca : 290 olgu, HR: 1.26 (1.00- 1.59)
Strok :212 olgu, HR: 1.41 (1.07- 1.85)
Pulmoner Emboli (PE) : 101 olgu, HR : 2.13(1.39-3.25)
Kolonorektal-Ca : 112 olgu, HR : 0.63 (0.43-0.92)
Endometriyum-Ca : 47 olgu, HR : 0.83 (0.47-1.47)
Kalça kırığı : 106 olgu, HR: 0.66(0.45-0.98)
Diğer nedenlere bağlı ölüm: 331 olgu, HR : 0.92 (0.74-1.14)

WHI-E+P koluna ait bu bulguların medyaya yansımaları ve dünyada verilerin yalnızca bu rölatif risk sonuçlarına göre değerlendirilmesi gündeme bir bomba olarak düşmüştür.

Çalışmanın yorumları medyada "...HT kullanımı Meme-Ca %26 arttırıcı etki yapıyor...." şeklinde yer alınca, doktorlar ve hastalar menopoz tedavisinde neler oluyor? sıkıntısını yaşamışlardır.

Rölatif risk (RR) ve absolut Risk (AR) = gerçek risk kavramlarının gündeme gelmesi ve yorumların gerçek boyutları ancak belirli uğraşlar sonrasında ilgililere duyurulabilmiştir.

WHI çalışmasını doğru değerlendirmek ve alınacak mesajları gerçek boyutları ile alabilmek için Rölatif Risk : (RR) ve Absolut risk:(AR) kavramları üzerinde durmak gerekir.

RR: Hastalığın incelenen hedef noktalarının göreceli artım büyüklüğünü ifade eder. Bu durumların ne sıklık içinde o toplumda karşımıza çıkacağı bilgisini veren istatistik analiz ise: AR olarak bilinir.

Bir hastalıkta RR artışı az iken, toplumda görülmesi sık ise; düşük RR'e karşılık AR yüksek olacaktır. Diğer yandan , hastalığın RR artışı kontrole göre yüksek, toplumda görülme ve o toplumun fertlerini etkileme sıklığı az ise , bu durumda da, AR düşük olacaktır.

WHI-(E+P) kolunun HT kullanmayan kontrol gurubuna göre 10.000 HT kullanan kadında 1 yıl içinde karşılaşılabilecek ek hastalık görülme sayısı : Absolut risk olarak sırası ile:

Kalp olayları için : ek 7,

İnvaziv meme-Ca için : Ek,8

Strok ve PE için : ek 8 ' er olgu görülmesi anlamındadır. 10.000 HT kullanan kadında 1 yıl içinde kontrol gurubuna göre daha az olarak hastalıkla karşılaşma sayısı (AR) sırasıyla: (Absolut Risk)

Kolonorektal-Ca için : 6,

Kalça kırığı için : 5 adet daha az olgu anlamındadır.

II.a-2: WHI-Uterusu Olmayan, Sağlıklı Postmenopozal Olgularda Yürütülen Yalnız-E Kullanan Olgulara ait Sonuçlar

WHI-E+P kolunun 5.2 yıllık dönem sonunda durdurulmasına karşılık WHI-yalnız E kolunda izleme devam edilmiş ve 10. 739 sağlıklı histerektomize postmenopozal kadınlardaki çalışmanın Mart-2005' de WHI çalışmasının her iki kolunun da başlatılmasında 6.8 yıl sonra sonlandırılması kararlaştırılmıştır.

WHI- yalnız-E kolunun 30 Kasım 2003' deki verilerinin değerlendirilmesinde:

Strok için RR: 1.39 (1.10-1.77) Absolut Risk (AR) ise: 12 olarak saptandı. WHI- E+P kolunda 10.000 kadın için, 1 yıl HT kullanımında 8 ek strok olgusu ile karşılaşmışken , WHI-yalnız-E kolunda bu sayı 12' ye çıkmıştır. Bu rakam seçilmiş sağlıklı postmenopozal kadınlar açısından kritik bir sayı olarak değerlendirildiğinden çalışma şubat -2004' de durdurulmuştur.

WHI- yalnız-E kolunda aslında merak konusu olan hedef: E kullanımı Meme -Ca ilişkisinin seyri idi. Çalışmanın durdurulduğu gün itibarı ile verilere göre WHI- yalnız-E kolunda Meme-Ca 218 olguda RR: 0.77 (0.59-1.01) olarak sonuçlandı.

Bu bulgu öngörülü beklentinin aksine, etkili bir istatistiksel önemi (P:0.06) olmamakla birlikte, RR açısından % 23 göreceli risk azlığı sonucu gösterdi.

Bu bulgunun Absolut Risk açısından değerlendirilmesi ise : Sağlıklı postmenopozal kadınlardan histerektomi geçirenler içinde, 10.000 kadının 1 yıl süre ile yalnız-E (0.625 mgr. CEE) kullanımı sonrasında kontrol gurubuna göre;

7 daha az sayıdaki olguda invaziv Meme-Ca görüleceği şeklinde idi.

Çalışmada strok ve Meme-Ca dahil diğer parametrelerdeki RR dağılımı da aşağıdaki gibi bulundu:

KKH,376 olgu, RR: 0.91(0.75-1.12)
 Meme-Ca,218 olgu, RR: 0.77(0.59-1.01)
 Strok: 276 olgu, RR: 1.39(1.10-1.77)
 Pulmoner emboli (PE) : 85 olgu, RR: 1.34(0.87-2.06)
 Kolorektal-Ca :119 olgu, RR: 1.08 (0.75-1.55)
 Kalça kırığı: 102 olgu RR : 0.61 (0.41-0.91)

AR açısından, Venöz tromboemboli plasebo gurubunda 10.000 kadında 1 yılda 21 yeni olgu görülmüş iken,

Yalnız- E kullanan çalışma gurubunda ise bu sayı:28 olgu ile artım içindeydi.

KKH ise aynı popülasyon ve sürede plasebo gurubunda 54 olguda sorun yaşanırken yalnız-E2 kullanan çalışma gurubunda kalp sorunlu olgu sayısı 54'den 49' a düşmüş, RR ise kontrol gurubuna göre % 9 azalma ile RR:0.91 (0.75-1.12) olarak bulunmuştu.

WHI- yalnız-E kolunda Kolorektal-Ca ve total-Ca değerlendirmeleri açısından önemli bir fark saptanmadı. 10.000 kadın/ yıl olarak Kolorektal-Ca için yalnız-E kullananlarda AR:17 Plasebo için ise AR: 16, idi.

Total-Ca için AR: 103, plasebo için AR:110 olarak bulundu.

Diğer yönden WHI-yalnız-E kolunun kalça kırıkları açısından değerlendirilmesinde 10.000 kadın/yıl olarak Kalça kırıklarında AR:Yalnız-E kullananlarda 11, plasebo gurubunda, AR: 17, Klinik vertebral kırıklar için yalnız-E kullananlarda AR: 11, plasebo-AR: 17 bulundu. Osteoporotik kırıklar açısından ise P<0.001 gibi önemli istatistik değerde bir sonuçla, yalnız-E kullanan sağlıklı post menopoz olgularda AR: 139 ,plasebo gurubunda AR: 195 yeni kırık olgusu idi.

Bu bulgular RR açısından da riskin göreceli olarak % 30-39 arasında bir azalma sağladığını ortaya koymaktaydı.

II-a-3. WHIMS (The Women's Health Memory Study)

Amerika toplumunda 2050 yılına kadar 13 milyon Amerikalı'nın Alzheimer hastalığıyla (AH) karşılaşacaklarını ve Postmenopozal kadınların erkeklerden daha çok (AH) ye yakalanacakları beklenmektedir.

Günümüze kadar bu konuda estrogenlerin demansa karşılık koruyucu etkilerinin ve % 29-34' e varan risk azalmalarının üzerinde durulmuşsa da yakın dönemlerdeki prospektif-observasyonel çalışmalarda E nin gerek kognitif fonksiyonlar ,gerekse demans üzerine faydaları olmadığı gösterilmiştir.

WHI çalışmasının bu açıdan yapılan sub-gurub değerlendirilmesinde:

Yaşlı popülasyonda (yaş 65- 79) yalnız-E ve E+P kollarındaki muhtemel demans ve hafif kognitif bozukluk(mild cognitive impairment) (MCI) insidansıda araştırılmıştır.

Çalışmada toplam 47 muhtemel demans olgusunun dağılımı plasebo gurubunda 19 kişiyken yalnız-E kullanan gurupda 28 olarak saptanmıştır.Diğer bir ifade ile yalnız-E kolunda Hazard Ratio HR : 1.49 (0.83-2.66) bulunmuştur.

E+P kolu için muhtemel demans: plasebo gurubundaki 22 olgu karşılığı tedavi gurubunda 45 olgu ile HR: 2.05 (1.21-3.48)dir.

Muhtemel demans veya MCI varlığı esas alındığında da yalnız-E kullananlarda 10.000 kadın/ yıl' da 12 ek olgu HR: 1.49 (0.83-2.66) ve

E+P kullanan 10.000 kadında ise plasebo kullananlara göre 1 yıl içinde ek: 18 ek olgu ile karşılaşılmıştır. HR: 1.76 (1.19-2.60)

Bu değerlendirmeler çerçevesinde de > 65 yaş kadınlarda demansın yada MCI önlenmesi için hormon kullanımının (yalnız-E yada E+P) faydalı olmayacağı düşünülmekte ve tavsiye edilmemektedir.

II-a-4 HERS, WHI Çalışma Sonuçlarının Yorumu

Tablo I' de WHI-(E+P) ve yalnız-E kolu sonuçları ve HERS sonuçları toplu olarak görülmektedir.

Tablo 1: HERS (E+P) WHI (E+P) ve WHI-yalnız E çalışmalarının klinik olaylarındaki Risk Oranları (HR: Hazard Ratio) (%95 Güven Aralığı)

Klinik Olaylar	HERS	WHI (E+P)	WHI-yalnız E
KKH	0.99(0.80-1.22)	1.29(1.02-1.63)	0.91(0.75-1.12)
Strok	1.23(0.89-1.70)	1.41(1.07-1.85)	1.39 (1.10-1.77)
Pulmoner Embolizm	2.79(0.89-8.75)	2.13(1.39-3.25)	1.34(0.87-2.06)
Meme-Ca	1.30(0.77-2.19)	1.26(1.00-1.59)	0.77 (0.59-1.01)
Kolon-Ca	0.69(0.32-1.49)	0.63(0.43-0.92)	1.08 (0.75-1.55)
Kalça kırığı	1.10(0.49-2.50)	0.66(0.45-0.98)	0.61(0.41-0.91)
Ölüm	1.08(0.84-1.38)	0.98(0.82-1.18)	1.01(0.91-1.12)

KKH açısından yapılan değerlendirmelerde HERS ve WHI – (E+P) kolunda hem koroner kalp hastalıklı,hem de sağlıklı olan postmenopozdaki kadınlarda,

WHI – yalnız-E kullanım koluna göre KKH açısından artmış bir risk söz konusu olmaktadır.

Bu bulgu E+P kombinasyonları ile yalnız-E kullanımındaki farklılığı oluşturan progesteronların sorgulanmasını gündeme getirmiştir.

Kombine E+P kullanımında KKH riski, ilk kullanım yılında artmış E+P' nin kümülatif etkisi ise faydalı bir sonuca götürmemiştir.

Yalnız –E kullanımı durumunda ise, KKH açısından ilk yıl istatistik önemsiz (NS) bir artış saptanmıştır. Uzun süren kullanımda ise, kümülatif etki göz önüne alındığında ,orta boyutta da olsa bir fayda sağlanabileceği görülmüştür. Yalnız-E kullanımında 1. yılda KKH için RR: 1.16 iken, sırası ile; 2. yılda: RR: 1.20, 3. yılda RR: ? 4. yılda RR: 0.79, 5. yılda RR: 1.28, 6. yılda RR: 1.24 ve > 7 yılda RR: 0.42' dir.

Bu çalışmalar öncesinde de observasyonel çalışmalar da yalnız E kullanan olgularda E+P kullanımına göre KKH açısından daha faydalı sonuçların elde edilmesi P' nin sorgulanmasına dikkat çekmiş idi.

PEPI (Postmenopausal Estrogen /Progestin Intervention) çalışmasında da yalnız-CEE kullanılan gurubun tüm E+P kullanılan guruplara göre daha etkin olarak koruyucu HDL- Kolesterolü artırıldığı gösterilmiştir.

HERS, WHI-E+P kolu ve WHI-yalnız-E kolu değerlendirmeye alındığında; Postmenopozal kadınlardaki HT nin KKH açısından primer ve sekonder koruyucu tedavi olamayacağı düşünülmektedir.

KKH açısından olgular kardiyologlar ile konsülte olunarak, uygun tedavilerindeki ilk seçenek bu branş ilaçlarına (örnek: Statinler vb.) yönderilmelidir

HERS, WHI-E+P kolu ve WHI-yalnız-E kolu verileri – Tablo I' den de izleneceği gibi değerlendirilmeye alındığında Meme –Ca açısından da ilginç sonuç ve yorumlara ulaşılmaktadır.

WHI-yalnız- E kolu çalışmasında diğer çalışmalardan farklı olarak RR' de kontrol gurubuna göre, göreceli olarak % 23 azalma saptanmaktadır.

Bu bilgi:AR olarak yalnız E kullanan Histerektomize 10.000 kadında yılda 7 adet daha az invaziv meme-Ca olgusu görülecek anlamındadır. Bu sonuç istatistiksel önem göstermese de kıymetli bir bulgudur.

Bu bulgu Meme-Ca açısından progestin (P) kullanımının önemini tekrar vurgulamaktadır.

Ancak uzun yıllardan beri yapılmış observasyonel araştırmaların çoğu, hücre kültür çalışmaları, hayvan modeli çalışmaları, Meme-Ca kanser ilişkisini ortaya koyan önemli sonuçlar göstermiş idi.

Bu nedenle WHI-yalnız-E kolu Meme-Ca sonuçlarını her şeye rağmen dikkatle değerlendirmede fayda vardır.

WHI-yalnız-E kolu verilerinin subgrup analizleri, ilgi çeken sonuçları da ortaya koymuştur.

Çalışmanın yaş dağılımı olan 50-79 yaşları içinde genç menopoz gurubu olarak ayrılan 50-59' lu yaşlarda ki olguların değerlendirilmesinde:

Genç menopozlularda yalnız-E kullanımı yaşlı popülasyona göre hedef parametreleri açısından - istatistiksel önem olmasa da- ,iyileştirici etkiler yapabilmektedir.

Genç menopoz gurubu olgularda yalnız-E kullanımının olası riskler açısından RR ve AR sonuçlarının düşük değerlerde bulunması E kullanımının çeşitli yorumlarına da neden olmuştur.

Bu bağlantıda, iyi bir endometrium monitörizasyonu altında non- histerektomize 50-59 yaş gurubu menopozlularda kısa süreli yalnız- E kullanımı bir HT seçeneği olmalı mıdır? düşüncesi ortaya atılmıştır.

Ayrıca E, kullanımının eskisi gibi korkulu rüya olmaması overlerin korunması gerçeğini de gündeme getirmiştir.

Ailevi nedenle proflaktik ooferektomi dışında histerektomi nedeni opere olan olgularda rutin olarak ooferektominin yapılıp yapılmayacağı, ya da yapılacaksa yapılma yaşının o toplumun, ailenin muhtemel menopoz yaşı sonrasına mı (ör: > 50 yaş) bırakılması gerektiği tartışılmaya açılmıştır.

Bu çalışmalar ışığında Meme-Ca açısından HERS' de RR: 1.30, WHI – (E+P) kolunda RR: 1.26 ile kontrol gurubuna göre göreceli olarak %26- 30'luk bir artım söz konusu iken, WHI –yalnız –E kolunda RR: 0.77 ile % 23 göreceli azalma söz konusudur. Bu azalma Meme- Ca açısından etkili bir istatistik önem taşımasada (P:0.06) yalnız-E kullanımı, E+P kullanımına göre daha az yan etki içindedir denilebilir.

Bu nedenle de günümüz yaklaşımında postmenopozal hormon tedavisi açısından progesteron türlerinin değerlendirilmesi önemlidir sonucuna varılmaktadır.

Güncel menopoz tedavi yaklaşımlarına yön veren her 3 çalışmada da ağırlıklı olarak kullanılan E nin (0.625 mgr. CEE) ve P' nin (2.5 mgr. MPA) olması nedeni ile yarar ve zarar getiren tüm sonuçları yalnızca bu formüllerle açıklamak mümkün olmayacağı kadar, etikte değildir.

Çalışmalar günümüzde Progestin gerçeğini tartışmaya açmıştır.

Ancak hangi Progestin, hangi dozda ,hangi E ile kombinasyonda ,hangi yol ile uygulamada, hangi sürede ve hangi olgu gurubunda en iyi yada en az yan etki

sonucuna sahiptir konusu henüz çözümlenmiş değildir. WHI da kullanımda olan MPA' nın yada diğer Progestinlerin bu konuda ki rollerinin açıklanması ancak prospektif, randomize kontrollü, kör çalışmalı geniş olgu kapsamlı çalışmalarıyla netlik kazanacaktır.

Sonuç

WHI çalışması meme açısından güncel yaklaşıma şu özet sonucu kazandırmıştır:

Uterusu bulunan kadınlarda E+P nin kombine kullanımının 4 yıl, uterusu olmayan kadınlarda ise yalnız- E' nin 6-7 yıl süreli kontrol altındaki kullanımlarının Meme-Ca riskini arttırmadığı düşünülmektedir.

Yalnız E kullanımlarının E+P kullanımına göre memedansitesini daha az etkileyerek olası sorunlarda tanıdaki gecikmeyi de önleyebilme özelliği üzerinde durulmaktadır.

HERS,WHI-E+P ve WHI yalnız E kullanımlarından elde olunan diğer sonuçların değerlendirilmesinde: Tablo 1 den de izleneceği üzere;

Strok her 3 çalışmada da artmıştır.

HERS R:1.23(0.89-1.70) WHI-E+P HR:1.41(1.07-1.85) WHI-Yalnız E HR:1.39(1.10-1.77) Bu neden ile strok olayında HT nin E kompenentinin , P kompenentine göre sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Yalnız E kolundaki E' nin yıllık tedavideki %0.12 ek strok artışı bu koldaki tüm veriler içinde tek istatistik önemi olan (P:0.007) bir bulgu olmuştur.

Diğer bir parametre olan pulmoner emboli (PE) her üç çalışmada da artım göstermiştir.

HERS HR:2.79(0.89-8.75), WHI-E+P HR:2.13(1.39-3.25) WHI-yalnız E:(HR:1.34(0.87-2.06). Yalnız-E kullanımında PE risk olarak azalma göstereceği bu düşüş istatistiksel önem göstermemektedir.

Her üç çalışmanın verilerinin değerlendirilmesinde HT' nin Kolon -Ca açısından E+P kullanımında azalma gösterirken bu göreceli azlık yalnız-E kullanımında karşımıza çıkmamaktadır.

HERS HR:0.69(0.32-1.49),WHI-E+P HR:0.63(0.43-0.92) WHI-Yalnız E: HR:1.08(0.75-1.55)

Tablo-1 den de izleneceği gibi;

Her üç çalışma verilerinin değerlendirmesinde özellikle her iki WHI kolunda kalça kırıklarında azalma saptanmıştır. WHI -E+P HR.0.66(0.45-0.98) ,WHI-yalnız E: HR:0.61(0.41-0.91).

HT olarak Yalnız E-kullanımında subgrup değerlendirmelerinde osteoporotik kırıklar açısından; 1 yıl süre ile Hormon tedavisi uygulanmayan 10.000 kadında 195 yeni

kırık görülmüş iken, yalnız E- kullanan tedavi grubunda bu sayı 139'a düşmüştür.

Bu sonuç önemli istatistik değerde (P<0.001) bulunmuştur. WHI çalışmasının subgrup analizlerinden olan WHI-Memory Study de, üzerinde tartışmalı yorumların yapıldığı bir değerlendirmedir.

Tartışmacılar WHI çalışmasındaki yaş dağılımının hastalıkların ortaya çıkışında önemli faktör olarak sonuçları yanıtlanabileceğinin üzerinde durmaktadırlar. Bu çalışma 65-79 yaş gurublarının değerlendirildiği bir subgrup çalışmadır.

Hipotetik patogenez olarak değerlendirildiğinde Atherotrombozun önlenmesinde HT nin<55 yaş altında başlanması trombus oluşumunu önleyici etki gösterirken >65 yaş gibi geç dönemde HT kullanımının nin bu etkisinin olamayacağı bilinmektedir.

Benzer şekilde de kognitif bozukluk ve demans olayı <50 yaşlar göre ileri yaş grubu olgularında artım içindedir. Erken dönemlerde görülen AH nin >55 yaşlarındaki olgularda ve oturmuş (AH) nin ise >65 yaş grubu olgularda olacağı bilinmektedir.

Bu nedenle kognitif bozukluklar ve AH açısından sekonder koruma ancak erken menopozlu yıllarda başlanıp, 10 yıl gibi süre ile kullanılacak tedavilerle sağlanabilecektir.

>65 yaş sonrası tedaviler yerleşmiş olaylara yönelik post-event tedaviler olarak etkileri tartışılabilir modeller olacaktır.

Aynı düşünce osteoporoz açısından da geçerli görülmekte ve osteoporoz açısından kemik remodeling dönemine yönelik eğitim,beslenme ve egzersizler ile primer önlem alınabileceken HT ve antiestrojen tedavinin <35-60' lı yıllar arasında sekonder intervention olarak kullanımı önerilmektedir. Bu açıdan FDA Estrojen tedavisini koruyucu olarak kabul etmiştir. (Tedavi edici değil) >65 yaş grubu içinde osteoporozda post- event tedavi dönemi söz konusudur. Burada E' lerin rolü olmamakta, antirezorptif ve kemik yapıcı tedaviler ön plana geçmektedir. Sonuç olarak; kardiovasküler sistem, kemik korunması ve kognitif fonksiyon ve demans olaylarında koruyucu tedavi açısından yaş faktörü çok önemli bir etkili faktör olarak değerlendirilmektedir.

WHI çalışmasının en çok tenkit alan kısmı da burasıdır. Olgu dağılımlarına bakıldığı zaman genel olarak WHI 50-79 yaş grubu arasındaki olguların değerlendirildiği bir çalışmadır. Ancak detaya inildiğinde 50-54 yaşlarında %10, 50-59 yaşlarında %20, 60-69 yaşlarında %45 ve 70-79 yaşlarında %25 olgu

bulunmaktadır. Diğer bir ifade ile 60-79 yaş grupları tüm WHI çalışmasında %70' lik bir çalışma grubunu kapsamaktadır. Ülkeler bazında bakıldığında bu yıllarda HT kullanımının ve bunun sonuçlarını bu yaş grubu insanı verilerine göre kendi popülasyonlarımıza uygulamanın yanlışlığı açıktır.

Türkiye de ortalama menopoz yaşının 47-48 olduğu hatırlanırsa >60 yaşındaki Türk kadınına HT yapan hekim sayısını ya da HT alacak olgu sayısını pratik olarak %0-%1 gibi düşünmek yanıltıcı olmayacaktır.

WHI-Memory Study deki tenkitlerde tekrar bu odakta toplanmaktadır.

WHIMS 65-79 yaş grubu yalnız E- kullanan 646 ve E+P kullanan 1680 olguda değerlendirilmiş bir çalışmadır. Bu çalışmanın yaş dağılımında :65-69 yaş arası %44,1 olgu, 70-74 yaş arası %38.2 olgu ve 75-79 yaş arası %17.7 olgu bulunmaktadır. Diğer bir ifade ile HT kullanan ve demans, MCI çalışması yapılan olguların yarısından çoğu >70 yaş grubudur.

Bu çalışmayı tenkit eden yorumcular, bu konudaki bir tedavinin etkin olup olmayacağını perimenopozal dönemde, semptomatik olup randomize olunarak (Tedavi ve plasebo) uygun sayıda AH bulmak için 30 yıllık observasyona gerek olduğunu söylemektedirler. Böyle bir klinik çalışmanın ise mümkün olmayacağı için, observasyonel çalışmaların bilgilerini görmemezlikten gelemeyiz demektedirler.

Bu konuda örnek olarak gösterilen Sigara-Akciğer kanseri yada egzersiz-uzun yaşam ilişkileri randomize klinik çalışmalara dayandırılmamıştır, ancak observasyonel çalışma sonuçları ile topluma pozitif yönde sonuçları yansıtılmıştır.

HT nin menopozun erken yıllarında başlayıp 10'lu yıllardaki kullanımları sonucunda da demans ve MCI, AH gelişimine faydalı olacağına dair yıllardır elde olunmuş bilgileri bir kenara bırakıp %50 den çoğu >70 li yıllarında HT alan olguların sonuçlarına göre hareket etmek ve HT kullanımı demans ve AH için zararlıdır sonucuna varmak, toplum sağlık politikası açısından da zarar vericidir denilmektedir.

III. MWS(MİLYON KADIN ÇALIŞMASI) (19-25)

Çalışma İngiltere'de 3 yılda bir tarama mammografisi yapılan, yaklaşık yarısı herhangi bir şekilde postmenopozal hormon tedavisi almış olan, 50-64 yaş grubundaki 1.084.110 kadında 1996-2001 yılları arasında sürdürülmüş

geniş bir cohort'a ait observasyonel bir çalışmadır.

Çalışma verileri mammografi öncesi doldurulan anket formlarına kaydedilen verilerdir. Randomize olunmamış popülasyon retrospektif olarak, spesifik tiplerdeki hormon tedavilerinin meme -Ca oluşumu ve ölüm insidansını saptamak üzere incelenmiştir.

Olgularda 2,6 yıllık izlem süresi sonunda invaziv Meme-Ca insidansı ve 4,1 yıllık izlemde de mortalite analiz çalışmaları yapılmıştır.

III-a. SONUÇ

HT kullanım şekli ve tipine göre invaziv Meme-Ca görülme rölatif riski (RR) – (%95 FCI (Floated-CI) Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II: HT kullanım şekli ve tipine göre İnvaziv Meme-Ca görülme Rölatif Risk (RR) dağılımı

HT, Kullanım şekli ve Tipi	Rölatif Risk (%95 FCI)
Hiç Kullanmayanlar	1,00 (0,96 - 1,04)
Geçmişte Kullananlar	1,01 (0,95 - 1,08)
Halen Kullananlar	
Yalnız – Estrojen	1,30 (1,22 – 1,38)
E + P	2,00 (1,91 – 2,09)
Tibolon	1,45 (1,25 – 1,67)
Diğer / Bilinmeyenler	1,44 (1,17 – 1,76)

MWS'de elde olunan verilerden biride,

Halen HT kullanan olgularda görülen Meme-Ca riskinin kullanım süresi ile olan ilişkisidir. Tablo III'de bu ilişki RR olarak verilmiştir.

Tablo III: Halen HT (Yalnız-E yada E+P) kullanan olgularda, İnvaziv Meme-Ca görülme riskinin kullanım süresi ile ilişkisi

HT Kullanım Süresi	Halen HT Kullananlarda Rölatif Risk (%95 FCI)	
	Sadece-E Kullananlar	E+P Kullananlar
1 yıldan kısa	0,81 (0,55-1,20)	1,45 (1,19-1,78)
1-4 yıl	1,25 (1,10-1,41)	1,74 (1,60-1,89)
5-9 yıl	1,32 (1,20-1,46)	2,17 (2,03-2,33)
10 yıl ve üstü	1,37 (1,22-1,54)	2,31 (2,08-2,56)

Çalışmanın değerlendirilmesinde : HT'nin bırakılmasından sonra geçen süreler içindeki (<5 yıl, 5-9 yıl ve ≤10 yıl) zaman dilimlerinin hiçbirinde kanser riskinde önemli bir artım gözlenmemiştir. Bu bilgilerin tek istisnası :

Subgrup analizlerde HT kullanımını bir önceki yıl kesmiş olanlarda görülmüş ve bu grupta Meme-Ca RR'da hafif bir artım saptanmıştır. RR : 1,14 (1,01-1,28) (p=0,03)

Tablo IV’de bu dağılımlar verilmiştir.

Tablo IV: İnvaziv Meme-Ca görülme riskinin Son ilaç kullanım süresi ile olan ilişkisi

HT son kullanım süresi	Rölatif Risk (%95 FCI)
Hiç kullanmayanlar	1,00 (0,97 - 1,04)
Halen kullananlar	1,66 (1,60 - 1,72)
Son kullanım: 1 önceki yıl	1,14 (1,01 - 1,28)
Son kullanım: <önceki 5 yıl	1,04 (0,95 - 1,12)
Son kullanım: önceki 5-9 yıl	1,01 (0,88 - 1,16)
Son kullanım: ≥ önceki 10 yıl	0,90 (0,72 - 1,12)

Diğer yönden MWS’de Meme-Ca mortalitesi ortalama 4,1 yıllık izlem sonrası değerlendirilmiş ve toplam 517 ölüm olarak saptanmıştır. Halen HT kullananlar ve geçmişte HT kullananlar hiç ilaç kullanmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bulgular Tablo V’de verilmiştir.

Tablo V: İnvaziv Meme-Ca’dan ölüm risk dağılımının HT kullanım şekli ile ilişkisi

HT Kullanım şekli	Ölüm/popülasyon	Rölatif Risk (%95 FCI)
Hiç kullanmayanlar	238 / 392757	1,00 (0,88-1,14)
Halen kullananlar	191 / 285987	1,22 (1,05-1,41)
Geçmişte kullananlar	88 / 150179	1,05 (0,85-1,29)

MWS’de Tablo II’de izlenen, Yalnız-E, E+P ve Tibolon kullanımı durumları ile invaziv Meme-Ca rölatif artım riskindeki benzer artışlar :

Konjuge- E (Tüm equine-Estrogenler düşük ve yüksek dozları) için RR: 1,29 (1,16 - 1,43),

Estradiol (Tüm Ethinyl-Estradioller düşük ve yüksek dozları) için RR: 1,24 (1,12 - 1,37) olarak bulunmuştur.

Hormon tipi dışında kullanım yolu açısından da RR artımları söz konusudur:

Oral yol için RR : 1,32 (1,21 - 1,45), Transdermal yol için RR : 1,24 (1,11 – 1,39) ve implantlar için RR : 1,65 (1,26 - 2,16) dir.

Benzer sonuçlar farklı progestin içeren (MPA, Noretindron , Norgestrel / Levonorgestrel preparatlar içinde geçerlidir. >5 yıldaki kullanımlarda MPA için RR: 1,60 (1,33 - 1,93) , Norethisterone için RR : 1,53 (1,35 - 1,75) ve Norgestrel / Levonorgestrel için RR : 1,97 (1,74 - 2,33)’dür.

Diğer taraftan çalışma verilerinin değerlendirilmesinde; HT’nin kontinü yada siklik olarak yapılmasında meme-ca RR’de arttırıcı etkide değişim nedeni olarak

bulunmamıştır. <5 yıldaki kullanımlarda siklik uygulanan rejimlerde invaziv meme-ca için RR : 1,77 (1,59 - 1,97) iken kontinü rejimlerde RR : 1,57 (1,37 – 1,79)’dur.

MWS’de sadece progestin kullananlarda da Meme-ca riskinde artış saptanmış ancak bu analiz 618 kullanıcının sadece 9 tanesi gibi düşük bir olgu grubunda elde olunmuştur.

III-b. MWS – Sonuçlarının Yorumlanması

Gelişmiş ülkeler baz alındığı zaman 50-64 yaş arası kadınlarda meme-ca tahmini kümülatif insidansı 10 yıl süre ile E+P kullanan 1000 kadında, hiç ilaç kullanmayan kadınlara göre beklenen tahmini ek olgu sayısı : 19’dur. Bu rakam 5 yılda ek 6 olgudur. Bu dağılım Yalnız-E kullananlarda, hiç ilaç almayan kontrollere göre 1000 kadında 10 yıllık kullanımda ek 5 olgu olarak beklenmektedir. Bu rakam 5 yılda ek 1,5 olgu anlamındadır.

MWS’da WHI çalışma verileri de göz önüne alındığında kombine E+P kullanımında Yalnız-E kullanımına göre RR’de belirgin artım söz konusu olmuştur. Bu artım RR olarak E+P de RR : 2,00 (1,91 - 2,09) iken Yalnız-E de RR: 1,30 (1,22 - 1,38)’olup göreceli artış anlamında E+P deki fark %100 oranlarındadır.

WHI çalışmasının meme-ca açısından absolut risk anlamındaki bir diğer değerlendirilmeside 5 yıllık E+P kullanımı için 1000 kullanıcıda ek 4 Meme-ca olgusunun görülmesi idi. Bu sayı 7 yıl için tahmini 18 olguyu kapsamaktaydı.

MWS’da da absolut risk değerlendirilmesinde Kümülatif insidans ise E+P kullanan olgularda 5 yıl sonunda 6 ek meme-ca olgusu ve 10 yıl sonu itibari ile tahmini 19 olgu olarak hesaplanmaktadır.

Bu yönü ile ele alındığında Yalnız-E kullanımına göre zaman dilimi içinde E+P kullanımı yaklaşık 4 kat daha çok artmış meme-ca insidansını öngörmektedir.

MWS’de yaklaşık ≥5 yıl takipli olgularda E+P kolunda RR artımının %100 oranlarına ulaşması çoğunluktaki cohort ve case-kontrol çalışmaları ile uyum içinde olmamaktadır.

Çoğu observasyonel çalışmalarda 5 yıl için kombine E+P kullanımında RR (%20 - %50) arasında değişmekte ve MWS’deki %100 oranlarına ulaşmamaktadır. HERS çalışmasında da E+P kullanımında bu oranlardaki artımda: RR : 1,30 (0,77 - 2,19) dur.

MWS’de Yalnız-E kullanımında da RR : 1,3 (1,2 – 1,4) ile %30 göreceli artım gösterirken çoğu observasyonel çalışmada meme-ca artımı açısından Yalnız-E kullanımı

ya riski arttırmamakta yada %10 ve altında gibi ufak bir risk artırımını göstermektedir.

WHI Yalnız-E kolunda da 6,8 yıllık verilerin değerlendirilmesinde RR : 0,77 (0,59 - 1,01) olarak saptanmış ve Absolut Risk olarakta 10.000 kullanıcı için 1 yıl sonunda ilaç kullanmayanlara göre 7 adet daha az meme-ca ile karşılaşmıştır.

HERS, WHI ve MWS çalışmalarının ortak noktaları olarak: Yaşlı popülasyona göre HT ve invaziv meme-ca ilişkisi içinde Progestinlerin, Estrojenlere göre daha potansiyel sorun olduğu sonucuna varılmış ve bu noktaya dikkat çekilmiştir.

Güncel çalışmaların sonuçlarında E + P kullanımı ile ortaya çıkan meme-ca nin tip olarak ductal-ca dan çok lobüler-ca olduğu saptanmıştır.Ancak bu konunun daha ileri araştırmalara açık olduğu vurgulanmaktadır. Henüz tümör karakteristikleri yada markerleri ile E + P kullanımı arasındaki ilişki net ortaya konulamamıştır.

MWS de yalnız-E ve E + P nin meme-ca riski dışında elde olunan bir diğer bulguda Tibolon kullanmakta olan olgulardaki risk artımıdır. RR : 1.45 (1.25-1.67)

MWS sonuçları yayınlandığı zaman bugüne kadar yapılan çalışmaların Tibolon ile ilgili verileriyle çelişen veriler elde olunmuştur. Bu nedenle konu üzerinde tartışılması süren bir gündem maddesi olarak yeni çalışma sonuçlarına kadar izlenmeye devam edilmektedir.

Günümüzdeki Meme-ca, Tibolon ilişkisi çalışmalarda; Tibolonun 4537 kadındaki meme-ca insidans çalışmasında plasebo grubunda 1000 kadın-yılında insidans : 3.15 iken Tibolon grubunda : 1.59 olarak saptanmıştır.

Ayrıca 7192 olguluk registry-based case-control çalışmasında Tibolon kullanımının meme-ca risk artımı yapmadığı ve riskin,RR : 1.02 (0.78-1.33) olduğu belirtilmiştir.

Bu değerler açısından bakıldığında Tibolon için MWS de verilen RR : 1.45 in diğer verilerden oldukça yüksek olması konusunda da farklı yorumlar ortaya atılmıştır.

Bunlardan üzerinde en çok durulanı Tibolon'un meme yoğunluğu üzerindeki olumlu etkisine ve yukarıki çalışma verilerine dayanmaktadır.

1 Milyon kadında HT kullanımı amaçlı randomize bir reçete yazımı yapılmadığından doktorlar serbest iradeleri içinde bu ilacı reçete etmişlerdir. Muhtemelen Meme-ca açısından risk altında bulunan kadınlar da daha az yan etki beklentisi ve erken tanı olasılığı içinde Tibolon koruyucu etkisi açısından doktorlarca seçilerek yazılmıştır

denilmektedir.

Tibolon kullanımının, aile hikayesi, obezite, geç doğum gibi bilinen meme-ca risk faktörleri açısından, diğer hormon kullananlardan farklı olmadığı bilinmektedir. Ancak tüm bilgilere karşılık meme-ca insidansı ve meme güvenliği açısından tibolon un etkilerini değerlendirmek için yürütülen klinik çalışmaların sonuçlarını da beklemek gereklidir.

MWS – meme-ca çalışması ve sonuçlarına ait ciddi tartışmalar bulunmaktadır. Bu konudaki tenkitler aşağıdaki gibi açıklanabilir:

Çalışma her ne kadar çok sayıda olgu içerse de prospektif randomize olmayan gözleme dayalı bir anket çalışmasıdır.

Olgulara birinci uygulanan anket ile ikinci anket arasında sorulan sorular açısından ciddi farklar bulunmaktadır.

Mammografilerin 3 yıl gibi geniş aralıkla çekilmiş olması sakınca teşkil etmektedir. Her yıl mammografi çekilmemiş olması bazı meme-ca olgularını tesbit etmeden çalışmaya dahil etmiş olunabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın ilk yıl analizlerinde meme-ca artışı ilk 1-2 yılda görülmektedir.

Ortalama meme-ca takip süresi 2.6 yıl gibi oldukça kısa bir süredir.

Meme-ca da kanserin < 1mm den , 1mm büyüklüğe gelmesi yaklaşık 6.5-7 yıllık bir süreçtir. Mammografik tanının prelinik olarak yapılabileceği 1cm yaklaşık $10^8 - 10^{10}$ hücre çoğalması için ek olarak 4 yıla yakın bir süre daha geçmelidir.

Sonuç olarak mammografide tanımlanacak bir kanser 7-10 yıllık başlangıç dönemi sonunda yakalanmakta ve yaklaşık 11-14 cü yıllarda da 2.5 cm 10^{12} hücre çoğalması ile klinik bulgu vermektedir.

MWS - meme-ca ilişkisinde bu zaman faktörü önemli bir tenkit noktası olup HT nin var olan tümörü takip altında iken ortaya çıkarttığı aksine kendisinin tümör oluşumunda primer etkide olamayacağı üzerinde durulmaktadır.

Ayrıca gözleme dayalı bir anket çalışması olan MWS de kadınların 1/3'ne değişik tipte hormon tedavisi uygulanmış, buna karşın HT değiştirme nedeni açıklanmadan, en son kullanılan ilaç kayıtlara geçmiştir. Bu sonuç verilerin gerçekleri ne derece yansıttığı konusunda şüphe uyandırmaktadır.

Meme-Ca risk artışı açısından WHI -yalnız-E kolunun Estrojenler açısından 6-7 yıl süreli kabul olunabilir ölçüde verdiği güvence dışında gerek WHI – E + P deki

prgestin olan MPA yı gerekse MWS deki E + P ve Tibolon sonuçlarını şu an için tartışma malzemesi olarak kullanmak hem bilimsel hem de etik açıdan yapıyor olan bir haksızlıktır.

Zaman içindeki çalışmaların şu andaki çelişkileri doğru yöne yönlendirileceğine inanılmaktadır.

Tek bir çalışma etrafında son 50 yıllık çalışmaları ve HT nin tecrübeye dayanan gözlediğimiz olumlu sonuçlarını bir çırpıda silip atmanın yanlışlığını hem doktorlar hem de hastaları çekecektir. Ayrıca bu çelişkileri basamak olarak kullanma eğilimindeki ticari rant heveslileri de tümü ile zayıflatacakları sistemden en çok zarar görecektir kuruluşlar olacaktır.

Ancak bu yorum kadar tüm tartışılır kısımlarına karşılık çalışmalardan almamız gereken derslerde unutulmamalıdır.

Tüm dünyada HT aşırı liberallik içinde kullanılırken " Herkese hormon " prensibi içinde hareket edilmiştir.

Son 2-3 yıla damgasını vuran klinik çalışmalar HT nin "kişiye özgü" sınırlarını ortaya koymuş ve HT planlanacak olguların iyi değerlendirilmelerine, lüzumsuz ve fazladan tedavi uygulamalarından kaçınılmaya fırsat tanımıştır.

Kanıtı dayalı tıp prensipleri şüphesiz bilimin tartışmasız, kıymetli ve güvenilir verilerini ortaya koyan prensiplerdir. Ancak bir sanat olan Tıp mesleğinde kişi ve toplumun yaşam kalitesini etkileyecek tedavileri uygulayan doktorların yıllar içinde sahip olduğu tecrübeye dayalı tıp gerçeğini de bir kenara bırakmak meslek dalının felsefesi ve uygulaması ile çelişki demektir.

Menopoz tedavisinin bugünkü tüm bilgilerimiz içinde kişiye özgü bir tedavi olduğu herkez tarafından kabul edilmektedir.

Bu tedavide olguların hayat kalitesini arttıracak seçeneğin adı Hormon ise, bu tüm bilgilerimiz çerçevesinde kullanılacaktır. Tedavinin adı hormon değil ise, uygun alternatif tedavilere yönelinecektir.

Bazı yayın organlarının medya da ilgi çekmek üzere HT' ni bir öcü gibi gösterme çabaları ,hormon tedavisini ve bazı ilaçları her yönü ile sonuçlanmamış ek çalışmaların bilgilerine sahip olmadan 1-2 çalışma ile infaz etme eğilimleri ne kanıtı dayalı tıp, ne de tecrübeye dayalı tıp açısından doğru olmayan yaklaşımlardır.

Bugün hormon tedavisi açısından bulunduğumuz yer ve güncel uygulamalarımıza yön verecek yaklaşımlar aşağıda öneriler bölümünde belirtilmiştir.

Bu prensipler içinde uygulanacak tedaviler hayatlarının yaklaşık 1/3 lük dönemini menopozal sorunlar içinde geçiren kadınlarımıza kaliteli yaşam şansını

verecektir.

Bu yaklaşımlar menopozun hayatın son baharı olmadığını ve bu dönemdeki mutlu yaşamın yalnız kadınlarımız için değil aileleri ve toplumları içinde önemli bir hedef olduğunu ortaya koyacaktır.

ÖNERİLER⁽²⁶⁾

Bu bölümde yer alan bilgiler;NAMS (The North American Menopause Society), EMAS(European Menopause and Andropause Society) görüşlerinin de değerlendirmeye alındığı ve 4-5 Ekim 2003 tarihinde İstanbul'da sayın Prof .Dr. Erdoğan Ertüngealp'in başkanlığında toplanan ve bu konunun yazarının da üyeleri arasında olduğu 22 kişiden oluşan "Hormon Tedavisi Konsensus Grubu"un önerileri olarak sunulmaktadır:

Menopozal semptomlar (vazomotor bozukluklar ve buna bağlı uyku bozuklukları) ve genito-üriner atrofi için günümüzde halen HT kadar etkin başka bir seçenek bulunmamaktadır.

EPT, sadece primer ve sekonder kardiyovasküler koruma amacı için kullanılmamalıdır. ET için ise bu konuda yeterli kanıt yoktur.

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

HT kullanımı sonucu oluşan meme kanseri risk artışı, alkol kullanımı, obezite (*VKİ (Vucut Kitle İndeksi) >30), 30 yaşından sonra yapılan ilk doğum, geç menopoz gibi risk faktörlerinden daha farklı değildir.

Osteoporoz ve buna bağlı kırıkların önlenmesinde EPT' nin etkin olduğu kanıtlanmıştır. Osteoporozun tedavisinde, bifosfonatlar, SERM, kalsitoninin kullanımı da uygundur. Ayrıca, pre- ve post menopoz dönemde;günlük egzersiz, kalsiyum alımı ve güneş ışığından yararlanmaya özen gösterilmelidir. Bununla birlikte kemik mineral kaybını değerlendirirken, Türk kadın popülasyonuna dayalı sağlıklı verilerin de elimizde olmadığı göz önünde tutulmalıdır. Özel durumlar dışında, kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin iki yıldan sık aralarla yapılmasına gerek yoktur.

Postmenopozal dönemde EPT kullanım süresi konusunda eldeki verilere göre fikir birliği yoktur. Ancak meme kanseri açısından 5 yıldan uzun süreli EPT

kullanımında, tedaviye devam edilip edilmeyeceğine bireysel değerlendirmelerle karar verilmelidir. Tek başına estrogen tedavisi (ET) kullanım süresi için günümüz verilerine göre bir kısıtlama yoktur.(x)

Prematür over yetmezliği (prematür menopoz) ve erken yaşta cerrahi menopoz olguları için HT uygulamasında, günümüz verilerine göre böyle bir süre kısıtlaması yoktur.

Günümüzde postmenopozal hormon kullanımında mümkün olan en düşük dozlar (Konjuge estrogen için 0.625 mg' dan, mikronize 17- estradiol için 1 mg' dan Transdermal 17- estradiol için 0.05 mg' dan düşük dozlar tercih edilmelidir.

Postmenopozal kadınların hormon tedavisinde yarar-zarar dengesi ve maliyet daima düşünülmelidir.

Bu verilerin ışığında, postmenopozal kadında hormon tedavisi uygulamasının, “kişiye özgü” yapılması önerilmektedir.

(x): Konsensus kararlarının yayımlandığı tarihte WHI-Yalnız –E kolu çalışması sonuçlanmamış idi. Bugünkü bilgilerimiz: Uterusu olmayan menopozdaki olgularda kontrol altında olmak kaydı ile yalnız estrogen kullanımının 6-7 yıl içinde güvenceli olduğu yönündedir.

KAYNAKLAR

1. HERS Research Group. Randomised Trial of Estrogen plus Progestin for secondary prevention of Coronary Heart Disease in postmenopausal Women. JAMA: 1998;280(7):605-613.
2. HERS Research Group. Cardiovascular Disease outcomes During 6.8 years of hormone therapy. Follow-up (HERS-II) JAMA: 2002;288(1):49-57.
3. HERS Research Group. Noncardiovascular Disease outcomes During 6.8 years of hormone therapy. Follow-up (HERS-II) JAMA: 2002;288(1):58-66.
4. N-eC Manuel, Samsioe G, Dören M, Skouby SO. Results from WHI and HERS II-İmplication for women and the prescriber of HRT. Maturitas. 2002;42:255-258.
5. The Women's Health Initiative Steering Committee. Risk and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy postmenopausal women. JAMA: 2002;288(3):321-333.
6. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA: 2004;291(14):1701-1712.
7. Hulley S.B, Grady D. The WHI Estrogen-Alone Trial- Do Things Look Any Better? JAMA: 2004;291(14):1769-1771.
8. WHI Investigator. Influence of Estrogen plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. JAMA: 2003;289(24):3243-3253.
9. Shapiro S. Risks of estrogen plus progestin therapy: a sensitivity analysis of findings in the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Climacteric. 2003;6(4):302-310
10. Rosenbaum H. Critique of the evidence from Large trials of hormone replacement therapy. International Congress Series (ICS) . 2004; 1266:139-150.
11. Naftolin F, Taylor HS, Karas R, Brigton E, Newman I, et al. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. Fertil. Steril. 2004;81:1498-1501.
12. Herrington DM, Vittinghoff E, Fong J, Harris F, Hun Ninghake D, et al. Statin therapy, cardiovascular event's, and total mortality in the HERS. Circulation. 2002; 105: 2962-2967.
13. Hass JS, Kaplan JP, Gerstenberger EP, Kerlikouswskek K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. Ann. Intern Med. 2004;140:184-188.
14. Hersh AL, Stefanick M Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy. JAMA: 2004;291(1):47-53.
15. Garbe E, Suissa S. Issues to debate on the (WHI) study. Hum. Reprod. 2004;19 (1):8-13.
16. WHI- Memory study Investigators. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal Women. JAMA. 2004; 291 (24): 2947-2958.
17. Birge S. The WHI and the Brain: What have we learned? Sexuality, Reproduction and menopause. 2004;2(2):71-75.
18. Klein KP, Rapp SR. Women's cognitive Health: Postmenopausal dementia and the WHIMS. Women's Health Issues. 2004;14:71-74.
19. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. Lancet. 2003; 362:419-427.
20. Editorial. The Million Women Study, and breast cancer. Maturitas. 2003;46:1-6.
21. Speroff. L. Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. A clinician's view. Maturitas 2004. www.science direct.com
22. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in MWS. (Critical comment) Crosignani P.G. Maturitas. 2003;46:91-92.
23. Editorial. What can we learn from MWS. Maturitas. 2003;46: 87-89.
24. Van der Mooren MJ, Kenemans P. The MWS: a licence to kill other investigations? Eur. J. Obstet. Gynec. Reorod. Biol. 2004; 113:3-5.
25. Shapiro S. The MWS: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. Climacteric 2004;7:3-7.
26. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği Hormon Tedavisi Konsensus Sonuçları. 4-5 Ekim 2003,İstanbul.