

"Hormon replasman tedavisi"nden "hormon tedavisi"ne; değişen kavramlar ve postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisi.

Dr. Süleyman Engin Akhan

I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ilk olarak 70 yıl önce kullanıma sunuldu. Kullanımı son 20 yılda giderek arttı ve kadınlar HRT kullanıp kullanmama kararı ile daha sık karşılaşır oldular. Son bir kaç dekaddır HRT kullanımının sık gündeme gelmesinin temel nedeni gelişmiş ülkelerde yaşam standartlarının, dolayısıyla süresinin artmış olmasıdır. Bugün Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 65 yaşına ulaşan kadının yaşam beklentisi 84.3 yıldır. İsveç ve İsviçre'de de aynı durum söz konusudur. Yaşlı popülasyon oranı artan gelişmiş ülkelerde kardiovasküler, lokomotor ve serebrovasküler sisteme ait hastalıklar ve bu hastalıkların önlenmesi öncelik kazanmıştır. HRT'nin popüler olmasındaki en önemli etken yıllar içinde biriken literatürün ışığı altında postmenopozal kadınlarda kalça-vertebra kırıklarının önlenmesi ve kardiovasküler sistemi koruduğuna inanılmasıdır. Ancak Temmuz 2002'de "Kadın Sağlığı İnsiyatifi (WHI)" çalışmasının östrojen+progesteron kolunun bitiş zamanından önce, erkenden sonlandırılarak araştırmaya ait verilerin yayınlanması ile bu tarihe kadar belli temeller üzerine oturan ve doktorların HRT başlanması, kullanımı konusunda kadınları yönlendirdikleri ana doğrular bir anlamda sarsıldı. WHI çalışmasına ait sonuçlar gerçekten bizim hasta seçiminde, izleminde ve ilaç kullanımında yıllardır uyguladığımız kriterleri, hastalara aktardığımız doğrularımızı değiştirecek niteliktedir? Çalışma bizim için, hastalarımız için ne ifade etmektedir?

WHI; prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Araştırmaya ABD'de yer alan 40 merkez katılmıştır. Çalışmanın erken sonlandırılan kolunda yer alan histerektomize olmayan ve randomize edilen kadın sayısı 16.608'dir. Östrojen (konjuge östrojen)+progesteron (medroksiprogesteron asetat) kombinasyonu uygulanan kolunda 8.506, plasebo alan kolda 8.102 kadın bulunmaktadır. 31 Mayıs 2002 tarihinde 5.2 yıllık izlem sonunda veri güvenilirlik izleme komitesi, invazif meme kanseri ile ilgili istatistiki sonuçların bu yan etki için belirlenmiş olan üst sınırı aşmış olması ve global indeks istatistiklerinin risklerin yarardan fazla olduğunu göstermesi nedeniyle östrojen+progesteron çalışmasını durdurdu. Araştırma sonunda östrojen+progesteron uygulanan olgu grubunda koroner kalp hastalığı, meme kanseri sıklığı, inme ve pulmoner

emboli sıklığı artmış, kolon kanseri, kalça kırığı sıklığı azalmıştı. Araştırmanın 10.739 olgu içeren ve sadece östrojen uygulanan kolu devam etmektedir. Bu çalışmanın Mart 2005'de sonlanması planlanmaktadır.

Bu kadar geniş ve sonuçları ses getiren epidemiyolojik bir çalışmaya yöneltilen eleştirilerde fazla oldu. En çok eleştirilen konu çalışmaya alınan olguların yaş dağılımlarıdır. WHI çalışmasının birincil hedefi HRT ile koroner kalp hastalığı ve invazif meme kanseri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Oysa araştırmaya dahil edilen olguların 2/3ü 60 yaş, %20'si ise 70 yaşın üzerindedir. Bu popülasyon temelde HRT uygulanan popülasyondan yani hedef kitleden oldukça yaşıldır. Birincil hedefi koroner kalp hastalığı ile HRT'nin ilişkisini inceleyen bir çalışma için bu kadar yaşlı bir popülasyonun seçilmesi tartışma yaratmıştır. Ayrıca ülkemizde menopoza kliniklerine başvuran hasta popülasyonunda çok daha gençtir. Dolayısıyla araştırmada ele alınan grup bizim hedef popülasyonumuzu yansıtmamaktadır. Çalışma çift kör olarak planlanmış olmasına rağmen ilaç verilen grupta kadınların vaginal kanamaları nedeniyle doktorların %40.5'inin körlükleri kırılmıştır. Bu durum araştırmanın "çift kör" özelliğine gölge düşürmüştür. Hormon uygulanan grubun %26.1'i, plasebo grubunun %25'i daha önce hormon kullanmış kadınlardır. Aktif tedavi kolundaki olguların %42'si çalışma dışı kalmış, plasebo grubunun %10'u hormon kullanmaya başlamıştır. Bu oranlar özellikle hormon kullanan grup ele alındığında oldukça yüksektir. Araştırma sadece bir ilaç protokolü denemektedir. Diğer kombinasyonlar ve dozlar için bir bilgi vermemektedir. Araştırmayı yapan ve kaleme alan yazarlarında belirttiği gibi "Yukarıda belirtilen eleştiriler gözönüne alındığında elde edilen sonuçlar, tedaviye uyum gösteren kadınlar arasında, kardiovasküler hastalık ve meme kanseri üzerindeki advers etkiyi daha düşük olarak tahmin edebilir."

Yukarıda bir bölümünü detaylandırdığımız eleştirilerden çok daha fazlası ve ağırlı farklı platformlarda bizzat araştırmacılara karşı dile getirilmiştir. Ancak ne olursa olsun olgu sayısı, planlanması ve gerçekleştirilmesi ile önemli bir araştırmadır. Onu değerli kılan en önemli özelliği; kombine östrojen+progesteron'un meme kanseri sıklığını arttırdığını onaylayan ve risk derecesini kantite eden ilk randomize ve plasebo kontrollü

çalışma olmasıdır. Zira HRT'nin meme kanseri sıklığını arttırdığı zaten yıllardır yapılan gözlemsel araştırmalardan bilinen bir gerçektir.

WHI hararetle tartışılırken, Ağustos 2002 tarihinde Lancet'te "Bir Milyon Kadında meme kanseri ve HRT" çalışmasının yayınlanması akademik ortamdaki tartışmayı iyice alevlendirdi. Araştırmaya katılan kadınların 50-64 yaş aralığından seçilmiş olmaları önemlidir. "Bir milyon kadın" çalışmasına yönelik sert eleştiriler ciddi akademik dergilerde yer aldı ve tartışma aynı sıcaklığı ile devam edecek gibi görünüyor.

Bu noktada Türkiye'deki durumuda irdelemek gerektiğine inanıyorum. Mutlak risk ve rölatif riski karıştıran bazı meslektaşlarımızın televizyonlarda yaptıkları ve ne yazık ki paniğe yol açan yorumları bir kenara koyarsak, Türk Menopoz ve Osteoporoz Derneği toplantı yaparak eldeki veriler doğrultusunda durumu değerlendirdi ve bir konsensus yayınladı. Medyada yeterli ilgiyi görmeyen bu konsensusun en azından jinekologlar ve konu ile ilgilenen diğer meslektaşlarımıza yol göstereceği kanaatindeyim.

Artık elimizde epidemiyolojik araştırmalardan elde ettiğimiz inanılmaz bir veri var. Peki bu bulgular bizi nereye getirdi? Hastalarımıza ne söyleyeceğiz? İlaç başlayıp başlamama kararını nasıl vereceğiz? WHI'nın de-

ğiştirdiği en önemli kavram kanımca, "postmenopozal her kadına mutlaka HRT başlanması gerekir"dir. Bugün eldeki veriler doğrultusunda, postmenopozal dönemde östrojen başlanacak hastaların seçilmesi gerektiği, vazomotor semptomları olan, osteoporoz açısından risk taşıyan hastaya östrojen başlanmasının gerekliliği üzerinde duruluyor. Kardiovasküler sistem açısından östrojenin birincil koruma sağlamadığı ve bu amaçla kullanılmaması gerektiği biliniyor. "Hormon replasman tedavisi" tanımı "Hormon Tedavisi" olarak değiştiriliyor, "yerine koyma" kavramı kaldırılıyor. Hastaya östrojen başlamadan önce mutlaka risklerin doğru olarak anlatılması ve her yılın sonunda bu risklerin hasta ile tekrar tartışılması gerekiyor. Unutulmaması WHI araştırmasından elde edilen verilere göre hasta başına mutlak meme kanseri riski 1/1000'den daha düşüktür.

Görüldüğü gibi konu son derece sıcak ve tartışmaya açık. 2005 yılında WHI çalışmasının diğer kolu ve önümüzdeki günlerde ESPRIT-UK araştırmasına ait sonuçlar yayınlanacak. 3-4 yıl içinde elde edilen verilerle "postmenopozal kadınlarda hormon tedavisi" kavramının içinin dolacağına ve akademik bağlamda konunun dahada aydınlanarak taşların tekrar sağlam bir biçimde yerine oturacağına inanıyorum.