



Dr. Sezen Bozkurt

MENOPOZ HORMON TEDAVISİNDE KARDİYOVASKÜLER GÜVENLİK: DOĞRU HASTA, DOĞRU ZAMAN

Menopozal hormon tedavisi (MHT), vazomotor semptomların kontrolünde en etkili tedavi seçeneklerinden biri olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte MHT'nin kardiyovasküler güvenliği, son otuz yılda menopoz tıbbının en çok tartışılan başlıklarından biri olmuştur. Bu tartışmanın temelinde, östrojenin damar duvarı üzerindeki biyolojik olarak koruyucu kabul edilen etkileri ile randomize klinik çalışmaların ortaya koyduğu risk sinyalleri arasındaki görünür çelişki yer almaktadır. Güncel yaklaşım artık MHT'yi "iyi" ya da "kötü" şeklinde tek boyutlu değerlendirmekten uzaklaşmış; hastanın yaşı, menopoz süresi, kardiyovasküler risk profili ve semptom yükü kadar kullanılan preparat, doz ve uygulama yolu da dikkate alınmalıdır.

Premenopozal dönemde kadınlarda kardiyovasküler riskin erkeklere göre daha düşük seyretmesi, östrojenin vasküler sistem üzerindeki etkilerine ilgiyi artırmıştır. Östrojen; endotel hücresinde nitrik oksit üretimini destekleyerek vazodilatasyonu artırır, inflamasyon ve oksidatif stresi azaltır, damar düz kas proliferasyonunu baskılar ve lipid metabolizması üzerinde olumlu etkiler gösterebilir. Bu biyolojik temel, 1990'lı yıllarda gözlemsel çalışmalarla da desteklenmiş görünmekteydi. Nurses' Health Study gibi büyük kohortlarda postmenopozal östrojen kullanan kadınlarda koroner kalp hastalığı ve kardiyovasküler mortalitenin daha düşük bildirilmesi, MHT'nin kardiyoprotektif olabileceği görüşünü güçlendirmiştir^[1].

Ancak randomize kontrollü çalışmalar bu iyimser yaklaşımı yeniden sorgulatmıştır. HERS çalışması, bilinen koroner arter hastalığı olan postmenopozal kadınlarda oral konjuge equine östrojen (CEE) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) kombinasyonunun sekonder korunmada yarar sağlamadığını göstermiştir^[2]. Ortalama yaşı ileri ve koroner hastalığı mevcut olan bu popülasyonda, tedavi genel olarak miyokard infarktüsü ve koroner ölüm riskini azaltmamış; ilk yıl kardiyovasküler olaylarda artış eğilimi ve venöz tromboemboli riskinde yükselme dikkat çekmiştir. Bu çalışma, özellikle yerleşik aterosklerotik hastalığı olan kadınlarda MHT'nin kardiyoprotektif amaçla başlanmaması gerektiğini ortaya koymuştur.

WHI çalışması ise menopoz hormon tedavisinde büyük paradigma kırılmasına neden olmuştur^[3]. Uterusu olan kadınlarda kullanılan oral CEE + MPA kolu, ortalama takip süresi sonunda meme kanseri, inme, venöz tromboemboli ve koroner olaylara açısından risk artışı nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Histerektomili kadınlarda değerlendirilen yalnız CEE kolu ise farklı bir risk profili göstermiş, özellikle inme riski nedeniyle daha sonra durdurulmuştur. WHI sonrası dönemde MHT kullanımında belirgin azalma olmuş ve hormon tedavisi uzun süre kronik hastalıkların önlenmesi amacıyla önerilmemiştir. Bununla birlikte WHI popülasyonunun ortalama yaşının daha ileri olması ve birçok kadının menopozdan uzun süre sonra tedaviye başlaması, sonuçların genç ve erken postmenopozal semptomatik kadınlara doğrudan genellenmemesi gerektiği tartışmasını doğurmuştur.



Bu noktada “timing hypothesis” veya “window of opportunity” kavramı önem kazanmıştır. EPAT çalışmasında oral 17 β -estradiol kullanan sağlıklı postmenopozal kadınlarda karotis intima-media kalınlığı progresyonunun daha yavaş olduğu bildirilmiştir^[4]. ELITE çalışması ise bu hipotezi daha net biçimde desteklemiştir: menopozdan sonraki ilk 6 yıl içinde estradiol başlanan kadınlarda subklinik ateroskleroz progresyonu yavaşlarken, menopozdan 10 yıl ve daha uzun süre geçmiş kadınlarda aynı yarar gösterilememiştir^[5]. KEEPS çalışması erken postmenopozal kadınlarda oral CEE ve transdermal estradiolü mikronize progesteronla değerlendirmiş; CIMT progresyonunda belirgin fark göstermese de semptom, kemik ve bazı kardiyometabolik parametreler açısından güvenlik verileri sağlamıştır^[6]. DOPS ise yakın dönemde menopoza girmiş kadınlarda hormon tedavisinin uzun dönem kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerinde olumlu sonuçlar doğurabileceğini düşündürmüştür^[7].

Kardiyovasküler güvenlik açısından uygulama yolu da belirleyicidir. Oral östrojenler hepatik first-pass etki nedeniyle trigliseridleri, CRP, SHBG ve bazı koagülasyon faktörlerini daha belirgin etkileyebilir. Bu durum özellikle venöz tromboemboli ve inme riski açısından önemlidir. Transdermal estradiol ise karaciğer ilk geçiş etkisinden büyük ölçüde kaçındığı için, trombotik ve metabolik riskleri yüksek kadınlarda daha avantajlı bir seçenek olarak değerlendirilmektedir^[8]. Benzer şekilde progestojen seçimi de önemlidir. WHI ve HERS’te kullanılan MPA’nın, östrojenin bazı vasküler yararlarını baskılayabileceği yönünde tartışılmıştır^[2,3]. Mikronize progesteron ve dydrogesterone ise daha nötr metabolik ve vasküler profilleri nedeniyle güncel klinik uygulamada sıklıkla tercih edilen seçenekler arasında yer almaktadır^[9].

Sonuç olarak MHT kardiyovasküler hastalıkların primer veya sekonder korunması amacıyla rutin başlanmamalıdır^[9]. Ancak 60 yaş altındaki, menopozun ilk 10 yılı içinde bulunan, belirgin kardiyovasküler hastalığı olmayan ve semptomatik kadınlarda, bireyselleştirilmiş değerlendirme ile yarar-risk dengesi olumlu olabilir. Modern menopoz pratiğinin özü; doğru hastada, doğru zamanda, doğru preparat ve doğru uygulama yolunu seçmektir. Kardiyovasküler güvenlik mutlak bir “evet” ya da “hayır” sorusu değil; vasküler yaş, semptom yükü, risk faktörleri ve tedavi hedeflerinin birlikte değerlendirildiği dinamik bir klinik karardır.



Kaynaklar

1. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med*. 1991;325:756-762.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280(7):605-613.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288:321-333.
4. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:939-953.
5. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374:1221-1231.
6. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:249-260.
7. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409.
8. ACOG Committee Opinion No. 556. Postmenopausal estrogen therapy: route of administration and risk of venous thromboembolism. *Obstet Gynecol*. 2013;121:887-890.
9. The North American Menopause Society. The 2022 hormone therapy position statement. *Menopause*. 2022;29(7):767-794.