

Aygül DEMİROL¹
Süleyman GÜVEN²
E. Seda GÜVENDAĞ GÜVEN³
Timur GÜRGAN³

 **DERLEME**

POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZA YAKLAŞIMDA HORMON TEDAVİSİ: GÜNCEL DURUM

Öz

Osteoporoz; postmenopozal kadınlarda en sık görülen kemik hastalığı olup ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Uzun dönem hormon tedavisinin kemik mineral yoğunluğunu artırarak ve kemik kırık riskini azaltarak osteoporozun önlenmesinde önemli bir yeri olduğu iyi bilinmektedir. Ancak hormon tedavisinin osteoporozla ilgili kemik kırık riskini azalttığı bilinmesine karşın, son zamanlarda sonuçları yayınlanan WHI araştırması; uzun süreli hormon tedavisinin güvenilir olmadığını ortaya koymuştur. WHI araştırması sonuçlarına göre uzun süreli hormon tedavisi meme kanseri, koroner arter hastalığı, inme ve venöz tromboemboli riskinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle hormon tedavisi perimenopozal kadında osteoporozun önlenmesi için bir seçenektir ancak ilk seçenek ilaçlar arasında değildir.

Anahtar sözcükler: Postmenopozal osteoporoz, Tedavi, Hormon tedavisi, Östrojen.

 **REVIEW**

HORMON THERAPY IN THE MANAGMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: CURRENT ASPECTS

ABSTRACT

Osteoporosis is a common condition in postmenopausal women and is associated with morbidity and mortality. It is clear that long-term hormone therapy (HT) has a role to play in preventing osteoporosis by increasing bone mineral density and reducing fracture rate. Although hormone therapy has demonstrated clinical fracture risk reduction; safety outcomes from the Women's Health Initiative (WHI) study have raised concerns regarding long-term use of HT. However WHI suggesting that the incidence of breast cancer, coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism increases following long-term use of HT. In conclusion, estrogen is an option for the prevention of osteoporosis in perimenopausal women, but we no longer consider it a first-line therapy.

Key words: Postmenopausal osteoporosis, Management, Hormon therapy, Estrogen.

İletişim (Correspondance)

Dr. Aygül DEMİROL
Clinic Kadın Sağlığı İnfertilite ve Tüp Bebek Merkezi
ANKARA
Tlf: 0312 442 74 04 Fax: 0312 442 74 07
e-mail: ademiro@gmail.com

Geliş Tarihi: 07/02/2006
(Received)

Kabul Tarihi: 26/05/2006
(Accepted)

- ¹ Clinic Kadın Sağlığı İnfertilite ve Tüp Bebek Merkezi ANKARA
- ² Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı Serbest Hekim ANKARA
- ³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA



GİRİŞ

Kemik kırıklarına yol açması nedeni ile önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan osteoporoz en sık görülen kemik hastalığıdır ve kemik kitlesinin azalması ile beraber olan kemik mikromimari yapısının bozulması şeklinde tanımlanır (1).

Kadınlarda menopoz ile gelen hormon çekilmesi nedeni ile kemik kaybının hızlandığı bilinmektedir. Postmenopozal osteoporoz ile ilgili yapılan ikiyüz bin 50 yaş üzeri postmenopozal kadının değerlendirildiği araştırma sonuçlarına göre daha önce osteoporoz tanısı almayan olguların %40'ında osteopeni, %7'sinde ise osteoporoz saptanmıştır (2).

Postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi ile ilgili farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yöntemleri mevcuttur. İlaç dışı tedaviler: diyet, egzersiz, sigara kullanımının bırakılması ve kemik kaybına neden olan glukokortikoid gibi ilaçların bırakılması şeklindedir. Bunların yanında postmenopozal osteoporoz yaklaşımında önemli bir kısmı oluşturan ilaç tedavileri ise bifosfonatlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri, östrojen, kalsitonin, vitamin D, paratiroid hormon, kalsitriol seçenekleridir (3).

Kadın hastalıkları ve doğum uzman gözüyle bakıldığında geçmişte menopoza giriş döneminde olan kadınlarda osteoporozun önlenmesi ve menopozal semptomların tedavisi için ilk tedavi ajanı olarak hormon tedavisi (östrojen veya östrojenprogesteron kombinasyonu) kullanılırdı. Ancak son yıllarda yayınlanan WHI çalışmasının sonuçlarına göre hormon replasman tedavisinin olası zararlı etkilerinden dolayı postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde östrojen kullanımının önemi azalmıştır (4, 5).

Bu yazıda hormon replasman tedavisinin kemik kitle kaybı üzerine etkisi ve osteoporozun önlenmesi ve tedavisindeki güncel yeri literatür verileri ışığında özetlenmeye çalışılmıştır.

Östrojenin Kemik Kitlesi Üzerine Etkisi

Azalmış serum estradiol düzeyinin düşük kemik mineral dansitesi (KMD) ile ilişkili olduğu ve bunun da kırık riskini arttırdığı bilinmektedir. Dolaşımdaki östrojen; iskelet sisteminin yeniden şekillenmesini (remodeling) azaltarak, paratiroid hormonun kemik yıkımını uyarıcı etkisini inhibe ederek, kemik yapımında görevli olan osteoblastın ömrünü uzatarak, kemik yapımı için elzem önemi olan kalsiyumun gastrointestinal sistemden ve böbrekten geri emilimini artırarak kemik üzerine koruyucu etkide bulunmaktadır (6).

Kan östradiol düzeyi ile düşük KMD ilişkisi de gösterilmiştir. Örneğin kan östradiol düzeyi 1025 pg/mL arasında olan olgularda, östradiol düzeyi <5 pg/mL olan olgulara göre KMD değerinin kalça, kalkaneus, radius proksimali ve vertebrada daha yüksek olduğu, ayrıca vertebral deformitelerin ve kırıkların östradiol düzeyi >5 pg/mL olan olgularda diğerleri-

ne göre daha az olduğu da bildirilmiştir (6, 7). Buna karşın ileri yaş postmenopozal 288 olgunun değerlendirildiği bir araştırmada kan östradiol düzeyi ile osteoporozla bağlı kırık riski arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak aynı araştırmada yüksek kan östrojen düzeyi olan erkeklerde kırık riskinin daha az olduğu da gösterilmiştir (8). Sonuç olarak östrojen düzeyi ile kemik kırık riski ve kemik mineral dansitesi arasındaki ilişki ile ilgili tartışmalı verilere rağmen, varolan literatür verileri yüksek kan estradiol düzeyinin kemik için koruyucu etki gösterdiğini bidirmektedir.

Östrojen Tedavisinin Kemik Mineral Dansitesi Üzerine Etkisi

Postmenopozal östrojen tedavisi kan östradiol düzeyini artırarak KMD'ni arttırmaktadır. Hormon tedavisi ile vertebral KMD kaybının belirgin olarak geri çevrilebildiği rapor edilmiştir. Bir yıl süre zarfında sürekli östrojen tedavisi ile net vertebral KMD kazancı %6.4 iken ardışık hormon replasman tedavisi ile ise %5.4 sıklığında saptanmıştır. Aynı araştırmada KMD üzerindeki pozitif koruyucu etki ön kolda da gösterilmiştir (9). Bunun dışında bir çok güncel çalışmada da postmenopozal östrojen tedavisinin KMD üzerindeki pozitif koruyucu etkisi gösterilmiştir. 875 postmenopozal kadının değerlendirildiği bir çalışmada 3 yıl östrojen tedavisi sonrasında; tedavi öncesine göre vertebralarda KMD sıklığında %3.55, kalçada ise %1.7 oranında artış saptanmıştır (10). Benzer tasarımlı başka bir çalışmada da 2 yıl konjüğe equine östrojen tedavisini takiben kalça ve vertebralarda anlamlı olarak KMD'nde artış saptanmıştır (11).

Hormon tedavisi (HT) kullanıldığı sürece yukarıda anlatılan pozitif koruyucu etki sürekli devam eder. Bu veriyi destekleyen 152 postmenopozal olgunun değerlendirildiği çalışmaya göre 10 yıl HT kullanımını takiben lomber vertebrada KMD artışı %13.1 olarak rapor edilmiştir (12).

Östrojen Tedavisinin Kırık Riski Üzerine Etkisi

Postmenopozal östrojen tedavisi; kırık açısından düşük riskli kadınlarda dahi KMD'ni artırarak ve kemik kaybını önleyerek kırık riskini azaltmaktadır. Ancak kırık riski ile ilgili literatür verileri WHI araştırması dışında vaka kontrol ve kohort çalışmaları ile sınırlıdır (13).

Bir çok kohort çalışmasında HT'nin kırık riskini azalttığı rapor edilmiştir. 23.246 olgunun değerlendirildiği İsveç çalışmasında HT kullanan grupta kullanmaya gruba göre kalça kırığı için relatif risk oranı 0.79 (%95 güven aralığı: 0.68-0.93) olarak bulunurken (14), 9704 postmenopozal olguyu içeren bir başka kohort çalışmasında ise HT kullananlarda hiç kullanmamış olanlara göre relatif risk oranı 0.60 (%95 güven aralığı: 0.36-1.02) olarak rapor edilmiştir (15). Buna karşın HERS çalışmasında 4 yıl HT kullanımı ile kalça kırık riskinde azalma saptanmamıştır ancak bu araştırmada olguların ço-



ğunda osteoporoz yok idi ve çoğu olgu kırık için düşük risk grubunda yer almakta idi (16). Yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmanın sonuçlarına göre de tüm hormon tedavisi şekilleri kullanıldığı sürece kırık riskine karşı korur (17).

HT'nin kırık riski üzerine etkisini araştıran metanaliz sonuçlarına göre de HT kullanımı ile vertebra dışı kemik ile kalça ve vertebrada da kırık riskinde azalma tesbit edilmiştir. Ayrıca 60 yaştan evvel HT kullanımına başlayan olgularda kırık riskindeki azalma etkisi daha belirgindir (18, 19).

Postmenopozal osteoporozda östrojenin kullanımı ile ilgili klinik yaklaşım WHI araştırmasının sonuçlarının yayınlanması ile değişmiştir (4). Bu araştırmanın sonuçlarına göre östrojenprogesteron tedavisi alan grupta almayan gruba göre kalça kırıklarında (her 10.000 kişiyılda 5 azalma), vertebral ve diğer osteoporotik kırıklarda (hazard oranı 0.8 [%95 güven aralığı 0.7-0.9]) belirgin azalma saptanmıştır (4). Bunun yanında karşılanmamış östrojen tedavisi alan grupta da kalça ve vertebral kırıklarda belirgin azalma saptanmıştır (20). WHI araştırması; HT'nin kemik kırık riskini azaltmadaki olumlu etkisini rapor etmesi yanında; hormon tedavisinin meme kanseri, inme, koroner arter hastalığı ve venöz tromboembolizm gibi ciddi problemlerde de artışa neden olduğunu bildirmektedir (21). Bu nedenle hormon tedavisi postmenopozal osteoporoz önlenmesinde ve tedavisinde ilk seçenek ilaç grubunda değildir.

Sonuç olarak yüksek östrojen düzeyi kemik kırık riski açısından koruyucu etki göstermektedir. Hormon tedavisi kemik mineral dansitesinde olumlu etki yaratarak osteoporozla bağlı kırık riskinde azalmaya neden olur. Ancak hormon tedavisinin olası ciddi kardiovasküler yan etkilerinden dolayı osteoporoz tedavisi ve önlenmesinde ilk seçenek ilaçlar arasında yeri yoktur.

KAYNAKLAR

1. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7 Suppl 3: S108-116.
2. Siris ES, Miller PD, BarrettConnor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001;286 (22):2815-2822.
3. Reginster JY. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bmj* 2005;330 (7496):859-860.
4. 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 (3):321-333.
5. Mikkola TS, Clarkson TB, Notelovitz M. Postmenopausal hormone therapy before and after the women's health initiative study: what consequences? *Ann Med* 2004;36 (6):402-413.
6. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83 (7):2239-2243.
7. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998;339 (11):733-738.
8. Barrett-Connor E, Mueller JE, von Muhlen DG, Laughlin GA, Schneider DL, Sartoris DJ. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85 (1):219-223.
9. Field CS, Ory SJ, Wahner HW, Herrmann RR, Judd HL, Riggs BL. Preventive effects of transdermal 17 betaestradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a twoyear placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168 (1 Pt 1):114-121.
10. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *Jama* 1996;276 (17):1389-1396.
11. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287 (20):2668-2676.
12. Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone* 1996;19 (5 Suppl):191-193S.
13. Speroff L, Kenemans P, Burger HG. Practical guidelines for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2005;51 (1):47.
14. Naessen T, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective, populationbased cohort study. *Ann Intern Med* 1990;113 (2):95-103.
15. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122 (1):9-16.
16. Cauley JA, Black DM, BarrettConnor E, et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Am J Med* 2001;110 (6):442-450.
17. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291 (18):2212-2220.
18. Torgerson DJ, BellSyer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285 (22):2891-2897.
19. Torgerson DJ, BellSyer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a metaanalysis of randomized trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001;27.
20. 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 (14):1701-1712.
21. Speroff L. Clinical appraisal of the Women's Health Initiative. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31 (2):80-93.