TÜRKİYE
MENOPOZ VE OSTEOPOROZ DERNEĞİ

TÜRKİYE MENOPOZ VE OSTEOPOROZ DERNEĞİ
1992
25.YIL

# ÜREME ÇAĞI SONRASI KADIN SAĞLIĞI
# &
# "MENOPOZ HORMON TEDAVİSİ"

GÜNCEL KILAVUZ

2 Nisan 2017 - İSTANBUL

YASAL UYARI

Bu kılavuz, Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği tarafından "iyi klinik uygulamalara" yardım amacıyla hazırlanmıştır. Klinik uygulama ile ilgili son karar hekim tarafından verilecektir. Bu kılavuz, tanı ve yönetimde kabul edilebilir minimum standardı belirlemez. Kanuni bir yaptırımı yoktur ve hukuki bir ortamda karar aracı olarak da kullanılamaz. Bu kılavuz ile ilgili kullanımlar uygulayıcı kişilerin sorumluluğundadır.

Değerli meslektaşlarımız,

Bilgi birikim hızının akıl almaz boyutlara ulaştığı günümüzde "net ve doğru bilgiye" gereksinim de artış göstermekte, buna karşın gerek ülkemizdeki tıp fakültelerinin sayısının standartları aşması, gerekse hekimlerin üzerindeki baskı ve hukuki sorumluluğun artışı endişelere neden olmaktadır.

Son yıllarda katılımı binlerle ölçülebilen kongrelere karşın, katılımcı sayısının dinleyici sayısına yansımaması ile toplantılarda liyakat konusunun göz ardı edilmesi beklenen bilimsel verimi azaltan çok önemli faktörlerdir.

Menopoz konusunun popülerliğini yitirmesi kongrelerde yer bulma oranını ne yazık ki olumsuz etkilemiştir. Ancak bu yıl, kuruluşunun 25. yılını kutladığımız Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği çalışmalarını sürdürmekte, IMS (Uluslararası Menopoz Derneği) ve EMAS' da (Avrupa Menopoz ve Andropoz Derneği) sorumluluklarına devam etmektedir.

Elinizdeki bu kılavuz, meslektaşlarımızdan gelen yoğun ilgi ve istek üzerine derneğimizin konu üzerinde özellikle yoğun çalışan üyelerince özveriyle hazırlanmıştır. Bu süreçte tanım, tarif, tanı ve genel kavramlar üzerinde durulmuş, dünyadaki emsal anahtar metinler, menopoz literatürü ve katılımcıların deneyimleri, ülkemiz şartları da göz önünde tutularak harmanlanıp bir özet halinde sunulmuştur. Bazen bir madde üzerindeki tartışmalar yarım günü aşmıştır.

Olası eksikliklerin revize edileceği, yeni bakış açıları ve görüşlerin yanı sıra tedavi yaklaşımlarının da değerlendirileceği ikinci bir kılavuzun hazırlıkları da şimdiden başlamıştır.

Yararlı olması dileğiyle...

*Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği*

# Terminoloji

• **Menopoz** son adet kanaması olup, 12 aylık amenore sonrası koyulan retrospektif ve klinik bir tanıdır.

• Etnik köken ve coğrafik bölgelere göre değişmekle birlikte ortalama menopoz yaşı 50'dir.

• **Klimakteriyum,** reprodüktif dönemin sonlanması ile başlayıp yaşlılık (senilyum) dönemine kadar devam eder. **Premenopoz** ve **postmenopoz** dönemlerini kapsar.

• **Perimenopoz,** süresi değişken olmakla birlikte menopoz öncesi ortalama iki yıl ile menopoz sonrası ilk bir yılı kapsar. *(bkz. STRAW +10: Reprodüktif yaşlanmanın evreleri tablosu)*

• **Prematür menopoz,** 40 yaşından önce olan menopozu tarif eden retrospektif bir tanıdır.

• **Prematür over yetmezliği (POY),** overin yetmezliğini tanımlamada kullanılan bir terimdir. Over fonksiyonlarının zaman zaman normal olup, bazen azaldığı gelip geçici bir dönemi tanımlar.

• Günümüzde, birbirinden farklı bu iki durumun kesin tanısı mümkün değildir.

• Prematür over yetmezliği olgularında %5-10'a varan oranda spontan gebelik oluşabildiği akılda tutulmalıdır.

| | |
|---|---|
| **ET** | östrojen tedavisi |
| **EPT** | kombine östrojen progestojen tedavisi |
| **MHT** | menopozda hormon tedavisi (ET veya EPT) |
| **Sistemik ET/EPT** | daha çok sistemik etkili ET/EPT preparatları |
| **Lokal ET/EPT** | daha çok vaginal etkili ET/EPT preparatları |
| **Progestojen** | progesteron (doğal) ve progestinler (sentetik) |
| ***CAM*** | tamamlayıcı ve alternatif tedavi *(complementary and alternative medicine)* |

# Klimakteriyum

- Klimakterik dönemdeki kadına yapılması gereken rutin incelemeler (jinekolojik muayene, ultrasonografi, servikovaginal smear, biyokimya, mamografi-meme USG) dışında menopozda hormon tedavisi başlangıcında ilave tetkik yapılması **gerekli değildir.**

- Bu yaş döneminde semptomları olan bir kadında menopoz tanısı koymak için (AMH, FSH, E2 gibi) hormon tetkikleri **öncelikle gerekli değildir.**

- Klimakteriyum döneminde kilo artışına eğilim artmakla birlikte hormonlardaki değişimler özellikle abdominal (android) yağlanmaya yol açar (B).

- Menopozdaki abdominal yağlanma **östrojen tedavisi** ile düzelir, yağ kütlesi azalır, insülin duyarlılığı artar, Tip II DM gelişme riski azalır (A)<1+>.

- Bu dönemde sağlıklı diyet, kalori alımının kısıtlanması, fiziksel aktivite ve egzersizin artırılması önemlidir.

- **Genel** ve **kardiyovasküler** mortaliteyi azaltmak için düzenli egzersiz (orta yoğunlukta ve haftada en az 150 dakika) gereklidir (B).

- Kemik ve lokomotor sistem sağlığı için ek olarak **yer çekimine karşı ve gerilme egzersizleri** daha uygundur.

- %5-10 civarında kilo kaybı insülin direncini düzeltir (B).

- Sigara (tütün ürünleri) ve aşırı alkol kullanılmamalıdır (A).

- Bu dönemde yaşam tarzı değişiklikleri (sosyalleşme, fizik ve mental aktivitenin devam etmesi vb.) ve sağlıklı diyet önemlidir.

# Kardiyovasküler sistem

• Kardiyovasküler hastalıklar, postmenopozal kadında en önemli ölüm nedenidir.
- Fiziksel aktivite ve egzersiz,
- Tütün ürünlerinin kullanılmaması,
- Kan lipidlerinin düşürülmesi,
- Aterosklerozun önlenmesine yönelik diyetin uygulanması,
- Diğer mevcut hastalık (hipertansiyon, diabet, vs) ve risk faktörlerinin düzeltilmesine yönelik önlemlerin alınması kardiyovasküler hastalıklardan korunmada önceliklidir.

• MHT'nin, semptomatik kadında, **olabilecek en erken dönemde** başlandığında, koroner kalp hastalıkları riski ve mortalite üzerinde olumlu etkisi vardır **("window of opportunity" (=fırsatlar penceresi)).** <1+>

• **Vazomotor semptomları** olanlarda, kardiyovasküler riskin belirgin olarak daha fazla olduğu ileri sürülmektedir.

• **60 yaş üstünde** ya da **menopozun üzerinden 10 yıl geçmiş olan** olgulara, sadece koroner kalp hastalığı (KKH) koruma amaçlı MHT **önerilmemelidir** [A]. Hatta, bu dönemden sonra başlanması koroner olaylarda risk artışına neden olabilir. <1+>.

• MHT kesildiğinde, koroner olaylarda risk artışı görülmekte ve bu artış **ilk bir yıl boyunca en yüksek** düzeyde seyretmektedir

• İskemik inme riskindeki artış yaşa bağlıdır; 60 yaş altında çok nadirdir.

• 60 yaş altında ve/veya menopozdan sonraki ilk 10 yıl içinde başlanırsa, MHT inme riskinde artışa **yol açmaz.** Bu dönemden sonra başlanması halinde ise risk artabilir <1+>.

• İskemik inme riskindeki artış **daha çok oral** tedaviye bağlıdır ve doz ile ilişkilidir, **transdermal** tedavide anlamlı risk artışı yoktur <2->.

# Venöz Tromboemboli

- Postmenopozal dönemde venöz tromboemboli (VTE=Derin ven trombozu (DVT) + Pulmoner emboli (PE)) sıklığı 1- 2 /1000 kadın/yıldır.

- Risk **yaş, obezite ve trombofili** gibi ilave risk faktörlerinin varlığı ile artar.

- MHT verilmeden önce VTE açısından dikkatli değerlendirme (öz-soygeçmiş) yapılmalıdır.

- MHT öncesi trombofili açısından populasyon taraması **gerekli değildir.** Sadece kişisel öykü ya da aile öyküsü olan seçilmiş olgularda trombofili açısından tarama yapılması uygundur.

- MHT ile ilişkili VTE genellikle **tedavinin ilk yılında** görülür <2++>.

- Transdermal östrojenin VTE riskini artırmadığı, transdermal E2 ile birlikte kullanılan mikronize progesteronun VTE ile ilişkili **olmadığı** bildirilmiştir. <2++>

- **VTE öyküsü olanlarda oral östrojen tedavisi kontrendikedir** [A].

- Klimakterik semptomları olan obez olguda, transdermal östrojen ilk seçenek olmalıdır [B].

# Osteoporoz

- Kemiğin gücünü sadece **kemik yoğunluğu** göstermez, **kemiğin mikroyapısı** da önemlidir.

- Postmenopozal osteoporoz,
- "doruk kemik kütlesi"ne ulaşmada yetersizlik,
- menopoz sonrası kemik kaybında hızlanma,
- yaşa bağlı kemik kaybı gibi faktörlerinin tümünün birleşimiyle oluşur.

- Osteoporoz tedavisinin temel amacı fraktürlerin önlenmesidir.

- **MHT postmenopozal kadınlarda kemik kaybının önlenmesinde etkindir.**

- MHT, fraktür riski yüksek olmayan kadınlarda bile vertebra ve kalça dahil olmak üzere tüm fraktürlerin sıklığını azaltır <1++>.

- Semptomatik kadında başlanan MHT, osteopeni varlığında fraktürü azaltmada **etkinliği kanıtlanmış tek tedavidir** (1++).

- 50-60 yaş arası ya da menopozdan sonraki ilk 10 yılda MHT'nin faydası her türlü riskinden fazladır ve osteoporoz ya da kırık riski olan kadınların tedavisinde **ilk seçenek** olarak düşünülebilir <1+>.

- Ayrıca, pre- ve postmenopozal dönemde günlük egzersiz, kalsiyum alımı ve güneş ışığından yararlanmaya özen gösterilmelidir.

# Kıkırdak, bağ dokusu ve cilt

- MHT, postmenopozal dönemde görülen cilt, kıkırdak ve bağ dokusunda görülen olumsuz etkileri düzeltir <1+>.

# Meme

- Meme kanseri insidansı ülkelere göre değiştiği için mevcut veriler her toplumda geçerli olmayabilir.

- Uzun süreli çalışmaların çoğunda **tek tip östrojen - progesteron (CEE +MPA)** kombinasyonu kullanılmıştır ve süre ile ilişkili olarak az miktardaki risk artışı belirtilmiştir.

- Ancak, bu artışlar, mutlak sayılarla ifade edilmelidir (**%26** artış olarak değil, **10.000 kadında 8** artış olarak ifade edilmelidir).

- Meme kanseri riskinin **tek başına ET başlanan histerektomize kadınlarda azaldığı, tedaviye sentetik progestojenin (MPA:** medroksi progesteron asetat) eklendiği durumlarda ise arttığı tespit edilmiştir (A)<1+>.

- Dolayısıyla meme kanseri riskindeki artışın, birinci derecede, uterusu olan kadınlarda östrojene ilave olarak kullanılan progestine bağlı olduğu ve kullanım süresi ve veriliş protokolü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (B).

- **Mikronize progesteron** ya da **didrogesteron** kullanımında risk artışının sentetik progesteron kullanımına oranla daha az olduğu bildirilmektedir. <2+> (C).

- **Kesintisiz kombine HT,** meme yoğunluğunu artırarak görüntülemeyi zorlaştırabilir ve mamografi sıklığının artmasına neden olabilir. <1+>.

- MHT'ne atfedilen meme kanseri risk artışı,
- fizik aktivite azlığı,
- obezite
- ya da alkol tüketiminin yarattığı risk artışına eşit ya da ondan daha azdır <2++>.

# Endometriyum

- **Postmenopozal kanama,** -gerçekte olguların sadece %1-14'ü kanser olmasına karşın- aksi ispat edilinceye kadar endometriyum kanseri gibi düşünülmelidir <1+>.

- **Tedavi alsın/almasın, postmenopozal kanaması olan her kadında endometriyum değerlendirilmelidir!**

- **Karşılanmamış sistemik östrojen tedavisi,** östrojen dozu ve tedavi süresine bağlı olarak endometriyal hiperplazi / neoplazi riskini artırır <1+>.

- 1 yıl karşılanmamış östrojen kullanımı endometriyal hiperplaziyi %20 artırır <1+>.

- Progestojenin siklik ya da devamlı şekilde verilmesi (progestojenin dozuna ve kullanım süresine bağlı olarak) östrojene bağlı endometriyal neoplazi riskini azaltmaktadır <1++>.

- Ayda 10 günden fazla verilen siklik progestojen bu riski plasebo ile aynı düzeye indirir, devamlı progestojen kullanımı ile risk daha da azalır <1++>.

- Östradiol dozunun **2mg (TTS: 50 mikrogram)** ve altında olması halinde, uygun **mikronize progesteron dozu siklik tedavide en az 10-14 gün, günde 200mg; devamlı tedavide ise 100mg/gün** şeklindedir (B).

- Vücut kitle indeksi yüksek olanlarda ya da daha yüksek doz östrojen kullanan kadınlarda progesteron dozunun da artırılması gerekebilir.

# MHT ve diğer kanserler

- Menopoz hormon tedavisi, **kolorektal** kanser riskini azaltır. Bu olumlu etki, MHT kesildikten 4 yıl sonrasına kadar devam etmektedir (A).

- Menopozda hormon tedavisinin **over** kanserinde artış yaptığına dair günümüzde kesin kanıt yoktur.

- Menopozda hormon tedavisi ile **serviks** (skuamöz/adenokarsinom) kanseri arasında kanıtlanmış bir ilişki tespit edilmemiştir (A).

- **Sigara** akciğer kanserini artıran önemli bir risk faktörüdür. 10 yıldan uzun süre MHT kullanan ve sigara içen postmenopozal kadınlarda bildirilen akciğer kanseri risk artışının temel nedeni sigara içilmesidir (B).

- MHT kullanımı ile üst gastrointestinal, hepatoselüler, safra kesesi kanserleri ile arasındaki ilişki konusunda kanıt yetersizdir (C). Bununla birlikte, **oral MHT** kanser dışı safra kesesi hastalıklarını (taş, kolesistit) artırır.

# Ürogenital sistem

- Vaginal kuruluk, yanma, disparoni, sık idrara çıkma, noktüri ve *urgency* (sıkışma) menopoz sonrası dönemde yaygın olarak görülür.

- Yaş ile birlikte üriner inkontinans sıklığı artar.

- Postmenopozal dönemde vaginal lubrikasyonun azalması ve hormonlardaki değişiklikler cinsel fonksiyon bozukluklarına yol açmakta ve **bu durumun tedavisi** hastanın olduğu kadar partnerinin de yaşam kalitesini artırmaktadır.

- Vulvovaginal atrofinin tek şikayet olduğu durumda **lokal östrojen tedavisi ilk seçenektir** (B).

- **Lokal zayıf etkili (östriol) / düşük doz östrojen (östradiol)** kullanımının sistemik herhangi bir riski saptanmamıştır (B).

- Lokal östrojenin sistemik emilimi minimaldir, vaginal yolla uzun süreli kullanımı plazma östradiol seviyesini postmenopozal kadınlardaki normal seviyenin (20pg/ml) üzerine çıkarmaz (B).

- Vulvovaginal atrofi tedavisinde östrojenin tercih edilmediği ya da yeterli olmadığı durumlarda kuruluktan kaynaklanan şikayetler açısından **vaginal kayganlaştırıcı ya da nemlendiriciler** kullanılabilir (C).

- **Sistemik MHT** üriner inkontinansı engellemez, ürogenital atrofi ve tekrarlayan alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde düşük doz lokal östrojene bir üstünlüğü yoktur, salt bu nedenle tercih edilmemelidir (B).

- Sistemik MHT'nin özellikle *stress* üriner inkontinans gelişme riskini artırdığı ve üriner inkontinansı olan kadınlarda semptomları daha da kötüleştirdiği bildirilmiştir. Bu durum aynı zamanda yaşam kalitesinin de kötüleşmesine neden olabilmektedir <1+>.

- **Vaginal östrojen** tedavisinin *urge* (sıkışma) üriner inkontinansı düzelttiği, idrara çıkma ve tekrarlayan üriner enfeksiyon sıklığını azalttığı yönünde bulgular vardır <1+>.

# CAM

## (Complementary and Alternative Medicine)

- **Tamamlayıcı ve alternatif yöntemler** başta herbal, mineral ve vitaminler olmak üzere egzersiz, yoga, meditasyon, homeopati, nefes terapisi, kilo kaybı, bilişsel davranış tedavisi, hipnoz, ganglion blokajı, relaksasyon tedavisi, akupunktur uygulaması gibi çeşitli yöntemlerdir.

- Günümüzde, dünyadaki orta yaş grubu kadınların **%50-80'nin** menopoz semptomları nedeniyle bu yöntemlere başvurduğu bilinmektedir.

- Bu yöntemler, hormon tedavisinin alternatifi değildir. Hormon tedavisinin kullanılmadığı (tıbbi nedenler ya da hasta seçimi) durumlarda destekleyici tedavi olarak düşünülmelidir.

- Kadınlar, bu yaklaşım konusunda bilgilendirmeyi **%70 oranında medya** aracılığı ile almaktadır.

- Genellikle MHT kullanmak istemeyen ya da kullanımı kontrendike olan semptomatik kadınlar bu yöntemlere başvurmaktadır.

- Günümüzde giderek farklı bitkisel ürünler piyasaya sunulmaktadır. Ancak bu tedavi ve yöntemler konusunda yapılan yayınların bazı semptomlara yararlı olduğunu göstermesine rağmen bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

- Postmenopozal dönemde kliniğe başvuran kadınlara rutin muayene ve gerekli tetkikleri yapılmalı, tedavi için detaylı danışmanlık hizmeti verilmelidir.

- Spontan menopoz olgularına kıyasla, **prematür menopoz** olgularında kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, demans, cinsel ve duygu-durum bozuklukları riskinin daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Bu riskleri azaltacak olan MHT'nin hiç olmazsa ortalama doğal menopoz yaşına kadar devam edilmesi önerilmelidir.

- MHT kullanmak istemeyen ya da kullanımı kontrendike olan kadınlara bitkisel ürünlerin, **başkasının tavsiyesi ile değil, doktor danışmanlığı altında verilmesi çok daha uygundur.**

- **Böylelikle, sağlık risklerinin artmaya başladığı bir dönemde, kadının tedavi tipinden bağımsız olarak, tüm kontrolleri eksiksiz yapılabilecektir.**

# Kanıt düzeyleri

**<1++>** Yüksek kaliteli meta-analizler, yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemeleri veya *bias* riski çok düşük olan randomize kontrollü çalışmalar

**<1+>** İyi yapılandırılmış meta-analizler, iyi yapılandırılmış randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemeleri veya *bias* riski düşük olan random kontrollü çalışmalar

**<1->** Meta-analizler, randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemeleri veya *bias* riski yüksek olan randomize kontrollü çalışmalar

**<2++>** Olgu-kontrol veya kohort (dış etkenlerin az görüldüğü ve sebep-sonuç ilişkisinin kuvvetli olduğu) çalışmaların yüksek kaliteli sistematik derlemeleri

**<2+>** Olgu-kontrol veya kohort (dış etkenlerin az görüldüğü ve sebep-sonuç ilişkisinin orta düzeyde olduğu) çalışmaların yüksek kaliteli sistematik derlemeleri

**<2->** Olgu-kontrol veya kohort (dış etkenlerin çok görüldüğü ve sebep-sonuç ilişkisinin çok zayıf olduğu) çalışmalar

**<3>** Olgu sunumu, olgu serileri gibi analitik olmayan çalışmalar

**<4>** Uzman görüşü

# Öneri dereceleri

**A** Topluma doğrudan uyarlanabilen, 1++ değerinde EN AZ bir meta-analiz, randomize kontrollü çalışma veya sistematik derleme VEYA hedef topluma uyarlanabilen ve 1+ kanıt düzeyinde randomize kontrollü çalışma veya kanıtlardan oluşturulan ve sonuçların birbiriyle uyum içinde olduğu sistematik derleme.

**B** Hedef topluma doğrudan uyarlanabilen ve 2++ kanıt düzeyinde, sonuçların birbiriyle uyum içinde olduğu çalışmalardan elde edilen kanıtlar VEYA 1++ /1+ kanıt düzeyinde çalışmaların sonuçlarından çıkarım yapılarak elde edilen kanıtlar.

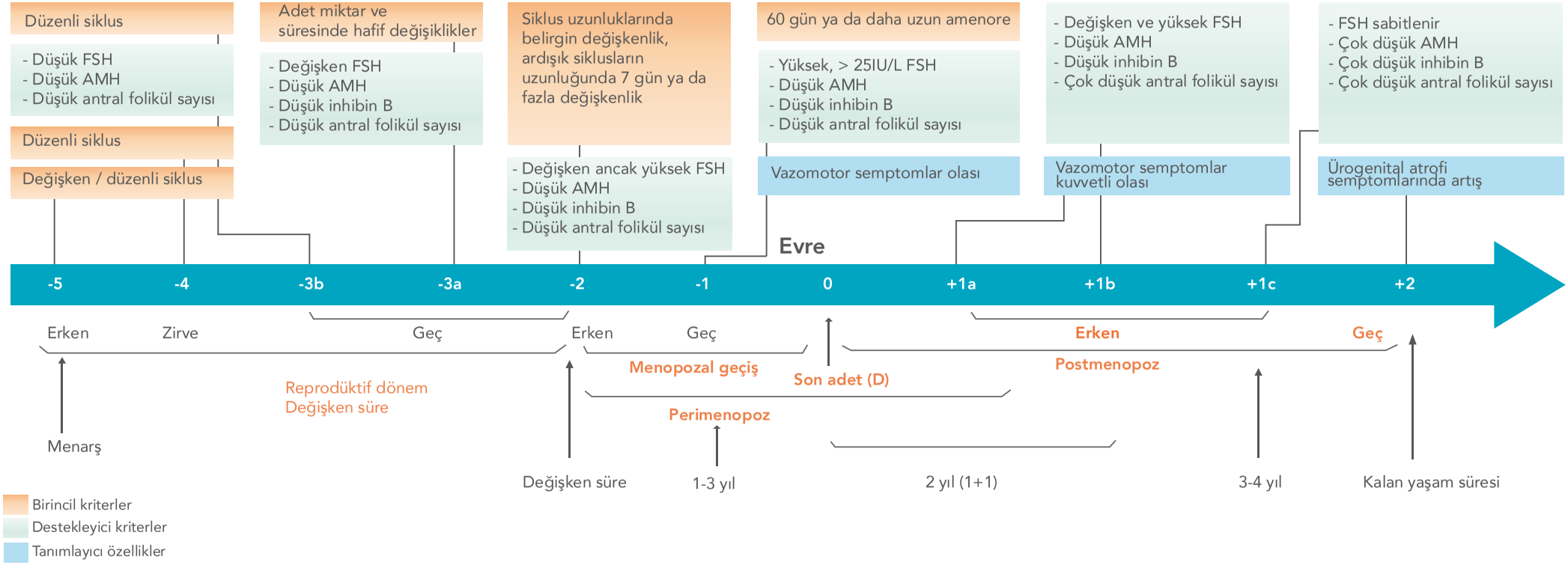
**C** Hedef topluma doğrudan uyarlanabilen ve 2+ kanıt düzeyinde, sonuçların birbiriyle uyum içinde olduğu çalışmalardan elde edilen kanıtlar VEYA
2++ kanıt düzeyinde çalışmaların sonuçlarından çıkarım yapılarak elde edilen kanıtlar.

**D** 3 veya 4 düzeyinde kanıt VEYA 2+ düzeyinde çalışmalardan çıkarım yapılarak elde edilen kanıt.

# Reprodüktif Yaşlanmanın Evreleri
# *STRAW + 10*

*Climacteric* 2012;15:105-14

- Mevcut veri, STRAW + 10 kriterlerinin tümü için olmamakla birlikte pek çok kadın için geçerli olduğunu göstermektedir
- Kriterler PKOS, POY ya da endometrial ablasyon ve histerektomi sonrası kullanılamaz.



# Hazırlayanlar
*(Alfabetik sıra)*

## Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği

**Onursal Başkan**
Prof. Dr. Erdoğan Ertüngealp

**Başkan**
Prof. Dr. Levent M. Şentürk

**Üyeler**
Doç. Dr. Berfu Demir
Prof. Dr. Fatih Durmuşoğlu
Prof. Dr. C. Tamer Erel
Prof. Dr. Ümit Sungurtekin İnceboz
Doç. Dr. Aslı Somunkıran İş
Prof. Dr. Engin Oral
Prof. Dr. Hakan Seyisoğlu
Prof. Dr. Sezai Şahmay
Prof. Dr. Tevfik Yoldemir

TÜRKİYE MENOPOZ VE OSTEOPOROZ DERNEĞİ
1992
25.YIL

Gerek bu kılavuzun oluşumunda gerekse defalarca yaptığımız toplantıların gerçekleşmesinde hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen başta Dr. Elçin Yıldıran Mizrahi olmak üzere tüm Exeltis ekibine teşekkür ederiz.

TÜRKİYE MENOPOZ VE OSTEOPOROZ DERNEĞİ

1992

25.YIL

TÜRKİYE MENOPOZ VE OSTEOPOROZ DERNEĞİ

1992

25.YIL

Exeltis

Rethinking healthcare

Exeltis'in koşulsuz desteği ile hazırlanmıştır.