



Menopozda Hormon Replasman Tedavisini: Östrojen Uygulama Yolları, Progesteronun Rollerini

Menopozal hormon tedavisi (MHT), vazomotor semptomları yönetmek, kemik yoğunluğunu korumak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için en etkili araçlardan biri olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, ayrıntılar - oral mi yoksa transdermal östrojen mi, progesteronun rolü, tedavi süresi ve reseptör biyolojisi - hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

Tarihçe

1990'larda başlatılan Kadın Sağlığı Girişimi (WHI), östrojen alan menopoz sonrası kadınlarda koroner kalp hastalığı riskini kontrol etmek amacıyla yapılan gözlemsel bir çalışmaydı ve östrojen almayan kadınlara kıyasla riskte %25 ila %50 oranında bir azalma gösterdi. Çalışmanın önemli bir amacı, östrojen tedavisinin risklerini ve faydalarını kontrol etmektir.

Çalışma, Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından güvenlik izleme kurulu (DSMB) tavsiyesi üzerine 2004 yılının başlarında sonlandırıldı. Risklerdeki artış nedeniyle (risk oranları: koroner kalp hastalığı, 1,29; invaziv meme kanseri, 1,26; inme, 1,41; pulmoner emboli, 2,13; kolorektal kanser, 0,63; kalça kırığı, 0,66), Federal Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 65 yaş üstü kadınlarda meme kanseri, endometrium kanseri, kardiyovasküler bozukluklar ve muhtemel demans riskinin artması konusunda tüm östrojen replasman tedavisi ve östrojen-progesteron replasman tedavisi ürünlerine uyarı kutusu yerleştirdi. (Oran 1'den büyükse risk artar, 1'den küçükse risk azalır.)

FDA'deki yeni yönetim, Temmuz 2025'te hormon tedavisiyle ilgili kutu uyarılarını değiştirme konusunu görüşmek üzere bir uzman paneli



KADIN SAĞLIĞI ve
TÜP BEBEK KLİNİĞİ
www.kadindogum.com

düzenledi. Orijinal WHI üyelerinin hayatta olan üyeleri de dahil olmak üzere birçok uzmana göre, hormon replasman tedavisinin (HRT) güvenliği açıkça belli değil. Ancak, Kasım 2025'te FDA, ambalaj prospektüslerindeki kutu uyarılarının çoğunu kaldırma niyetini açıkladı.

Kardiyovasküler korunma bir endikasyon değildir.

MHT, herhangi bir yaşta birincil veya ikincil kardiyovasküler korunma amacıyla başlatılmamalıdır.

Meme kanseri riski, tedavi rejimine ve süresine bağlıdır.

- Sadece östrojen tedavisi (histerektomi sonrası), uzun vadeli takipte nötr veya hatta hafif olumlu meme kanseri riski göstermektedir.
- Kombine östrojen-progestojen tedavisi, daha uzun süre ile riski artırır. Yaşın kendisi ana belirleyici faktör değildir; süre ve progestojen türü daha önemlidir.

Östrojen Uygulama Yolları: Ağızdan mı, Transdermal mi, Vajinal mi?

Oral Östrojen

Ağız yoluyla alınan östradiol, sindirim sistemi yoluyla emilir ve -karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Bu metabolik yol, pıhtılaşma faktörlerini, inflamatuvar belirteçleri ve seks hormon bağlayıcı globulini (SHBG) artırır. Ağız yoluyla alınan östrojen lipid profillerini iyileştirebilse



de, ağız dışı yollarla alınan östrojene kıyasla venöz tromboembolizm ve inme riskini daha yüksektir.

Transdermal Östrojen

Transdermal yamalar, jeller ve spreyleyler, östradiolü doğrudan sistemik dolaşıma iletir. Bu, karaciğeri atlayarak şu sonuçları doğurur:

- Daha düşük pıhtılaşma riski,
- Daha stabil serum östradiol seviyeleri
- SHBG üzerinde minimum etki
- Kemik koruması için öngörülebilir doz-yanıt ilişkisi.

Bu nedenlerle süreli sistemik tedavi için sıklıkla tercih edilir. Transdermal östrojen bu seviyelere güvenilir şekilde ulaşır. **Özel bir durum yok ise, kan hormon düzeyi takibine gerek yoktur**

Vajinal Östrojen

Vajinal östradiol (tabletler, kremler, halkalar) genitoüriner semptomların lokal tedavisi için tasarlanmıştır. Daha yüksek -dozlu kremlerde bile sistemik emilim minimaldir. Vajinal östradiolün (vajinal olarak kullanılan yüksek dozlu oral tabletler de dahil olmak üzere) kemik korunması için gereken eşik değerin üzerinde serum östradiol seviyelerini koruyabileceğini gösteren hiçbir klinik çalışma yoktur. Faydaları vajinal doku, pH, kayganlık ve idrar yolu semptomlarıyla sınırlıdır. Kemik sağlığını koruyacak kadar sistemik seviyeye ulaşmaz. Bu yöntem vagen kuruluşu veya idrar kaçırma gibi nedenlerle kullanılacak ise, uzun süreli kullanıp planlanmalı, tedavi arada bir kesilmemelidir. Atrofik vajinit üzerindeki etkisi 15 günden önce ortaya çıkmaz.



Östradiol Düzeyleri ve Kemik Yoğunluğu

Menopoz sonrası kemik gücünü korumak için vücut genellikle belirli bir minimum östrojen seviyesine ihtiyaç duyar ve transdermal tedavi bunu tutarlı bir şekilde sağlayabilir. Vazomotor semptomları iyileştiren en düşük doz, kemik sağlığını korumak için yeterli değildir. Östrojen tedavisi üzerine yapılan klinik bir inceleme, sıcak basmalarını hafifletmek için yeterli olan estradiol dozlarının kemiği korumak için yeterince yüksek olmayabileceğini ve semptomların hafifletilmesinin kemik sağlığı için yeterli olmayabileceğini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, **özel bir durum olmadıkça, kan hormon seviyelerinin izlenmesi gerekli değildir.** Rastgele serum östrojen ölçümleri güvenilir değildir. 24 saatlik bir süre boyunca toplanmış kurutulmuş idrarda estradiol ölçümü, ortalama serum östrojen seviyesini belirlemeye ve krem veya jel formunda östrojen uygulandıktan sonra günlük dalgalanmaları önlemeye yardımcı olabilir. Transdermal estradiol, doza bağlı olarak bu seviyelere güvenilir bir şekilde ulaşır. Vajinal östrojen ulaşmaz. Oral östrojen ulaşabilir, ancak daha yüksek sistemik riskleri vardır.

Hormon Tedavisinin Süresi: Ömür Boyu mu?

Modern menopoz dernekleri artık hormon tedavisine katı bir zaman sınırı getirmiyor. Eskiden geçerli olan "5 yıl kuralı" terk edildi. Ancak bu konu hakkında yeterli veri olmadığı gerekçesi ile uyarıda bulunan araştırmacılar mevcuttur. Genel kural, **60 yaşına kadar kullanılması şeklindedir.**

Mevcut fikir birliği

- Faydaları risklerinden fazla olduğu sürece tedaviye devam edilebilir.

- 60 veya 65 yaşından sonra bile zorunlu bir durma yaşı yoktur. Ancak 60 yaşından sonrası için genel kabul yoktur.
- Kemik sağlığını korumak için genellikle uzun -sürelili veya ömür boyu tedavi gereklidir çünkü tedavi kesildikten sonra kemik kaybı hızla yeniden başlar.
- Genitoüriner semptomlar için lokal östrojen genellikle ömür boyu etkilidir.
- Karar, belirtilere, hedeflere ve risk profiline bağlı olarak kişiye özel verilir.

Menopoz Sonrası Östrojen Reseptörleri

Östrojen reseptörleri (ER -a ve ER β), menopozdan çok sonra bile vücutta varlığını ve işlevselliğini korur. İfade biçimleri değişir, ancak ortadan kaybolmazlar.

Kemik Dokusu

Kemik hücreleri ömür boyu östrojen reseptörlerini korur. Menopozdan on yıllar sonra bile östrojen:

- kemik erimesini azaltır
- kemik yenilenmesini yavaşlatır
- kemik mineral yoğunluğunu iyileştirir

Bu durum, kadınların yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde östrojen tedavisine başlamalarının neden hala kemik sağlığı açısından fayda sağladığını açıklıyor.



Progesteronun Rolü: Gerekli mi, İsteğe Bağlı mı?

Progesteron, öncelikle endometriyumu kontrolsüz östrojenin etkilerinden korumak amacıyla östrojen tedavisine eklenir. Rahim cerrahi olarak alınmışsa, progesteron tıbbi olarak gerekli değildir.

Progesteronun Hala Kullanılabileceği Durumlar

Rahimleri olmasa bile bazı kadınlar şu nedenlerle mikronize progesteron kullanmayı tercih eder:

- Uykusuzluk için faydalı olabilir
- Artmış kaygı
- Ruh hali stabilizasyonu
- Memede gerginlik ve rahatsızlık hissi

Bu etkiler, progesteronun nöroaktif metabolitlerinden, özellikle de GABAerjik aktiviteyi artıran allopregnanolondan kaynaklanmaktadır.

Özel Durumlar

Aşağıdaki durumlarda progesteron tedavisi düşünülebilir:

- kalıntı endometriozis
- Suprakervikal histerektomi sonrasında rahim ağzı güdüğünde endometriyum dokusunun kaldığı durumlar.

Aksi takdirde, -histerektomi sonrası standart tedavi sadece östrojen tedavisidir.

Mikronize Progesteron ve Sentetik Progestinler

Bu iki kategori yapı, reseptör aktivitesi ve güvenlik profili açısından büyük farklılıklar göstermektedir.

Mikronize Progesteron

- İnsan progesteronuna biyolojik olarak özdeş.
- Progesteron reseptörlerine seçici olarak bağlanır.
- Nötr kardiyovasküler profil
- Büyük kohort çalışmalarında meme kanseri riskini artırmamaktadır.
- Uyku kalitesini artırır ve kaygıyı azaltır.
- Genel olarak daha iyi tolere edilir

Sentetik Progestinler

- Yapısal olarak değiştirilmiş moleküller
- Birden fazla reseptöre bağlanır (androjen, glukokortikoid, vb.)
- Bazıları pıhtılaşma riskini artırır.
- Bazıları lipid seviyelerini kötüleştirir.
- Bazı türleri (örneğin, medroksiprogesteron asetat) daha yüksek meme kanseri riskiyle ilişkilidir.
- Sakinleştirici nöroaktif metabolitler üretmez.
- Büyük ölçekli çalışmalar, mikronize progesteronun sentetik progestinlere kıyasla meme ve kardiyovasküler sağlığı açısından daha güvenli profiller sunduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir.

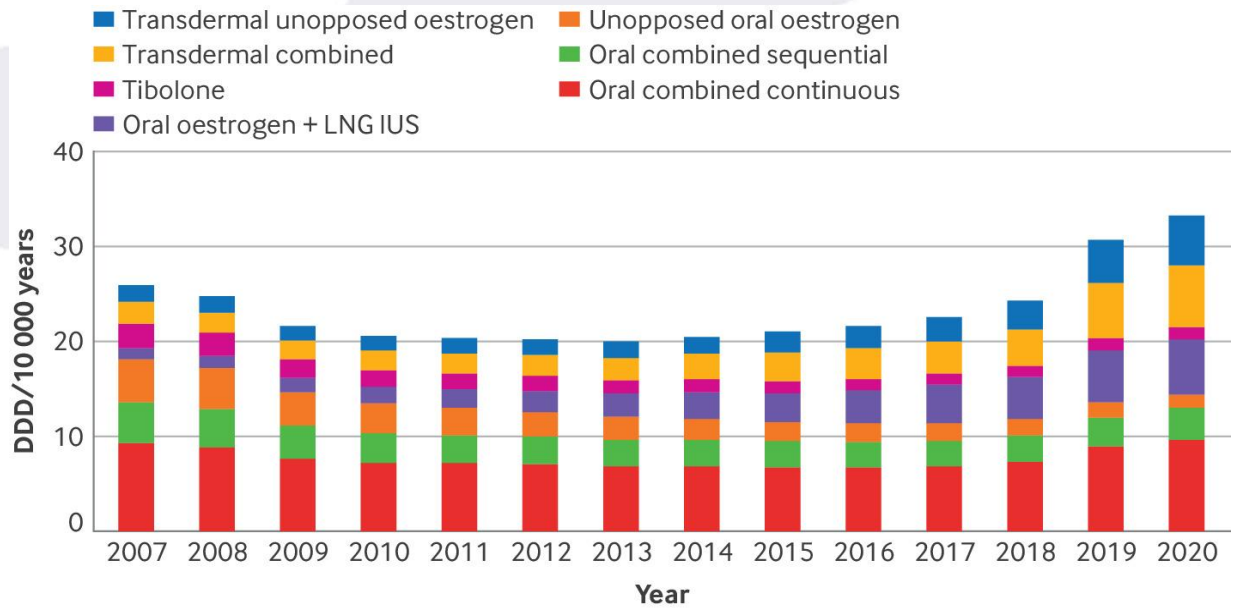
Çözüm

Menopoz hormon tedavisi herkese aynı şekilde uygulanabilecek bir yöntem değildir -. Östrojen uygulama yolu seçimi, progesteronun dahil edilip edilmemesi ve tedavi süresi, bireyin fizyolojisine, hedeflerine ve risk faktörlerine bağlıdır.

Önemli noktalar:

- Transdermal östrojen, kemikleri koruyacak sistemik seviyelere ulaşmanın en güvenilir yoludur.
- Vajinal östrojen, sistemik bir ikame değil, lokal semptomlar içindir.
- Rahim alınmasından sonra progesteron gerekli değildir, ancak mikronize progesteron isteğe bağlı olarak nörobilişsel ve uyku açısından faydalar sağlayabilir.
- Östrojen reseptörleri yaşam boyu işlevsel kalır ve bu sayede östrojen, menopoza yıllar sonra bile kemikleri koruyabilir.
- Faydaları risklerinden fazla olduğunda uzun süreli tedavi kabul edilebilir.-

Şekil 1: İsveç'te 50-58 yaş arası kadınlarda menopozal hormon tedavisi kullanımındaki eğilimler. 2007-2020 yılları arasında farklı menopozal hormon tedavisi türlerinin tanımlanmış günlük dozları (DDD). LNG IUS = levonorgestrel rahim içi sistemi



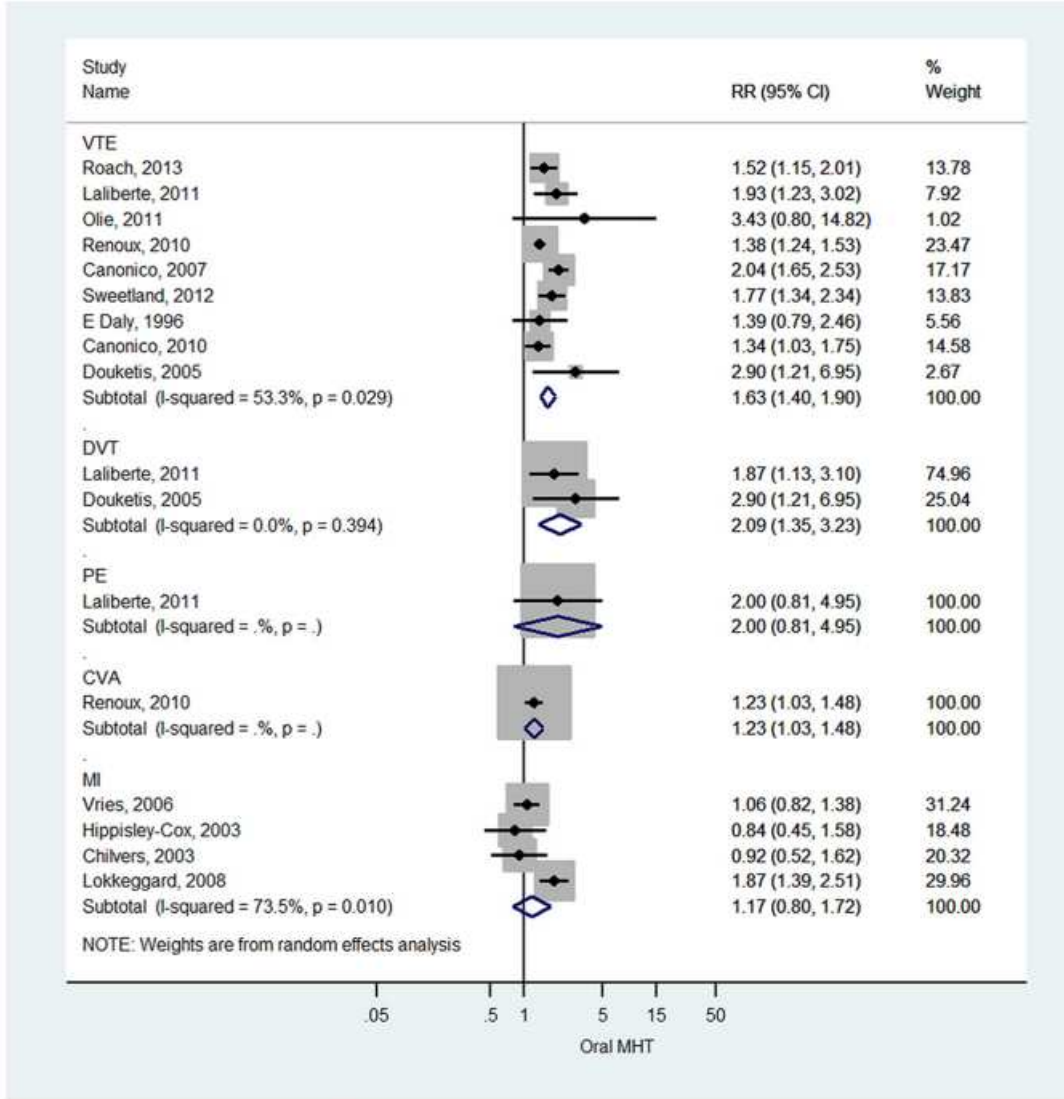


Figure 2. Meta-analysis of risk of vascular events in postmenopausal women using oral estrogen vs transdermal ET.

Dikkat:

- WHI çalışmasının orijinal üyesi de dahil olmak üzere bazı uzmanlar, risklerin az olduğu ile FDA tanımlanmasını onaylamıyor ve riskler hakkında daha fazla çalışma yapılmasını öneriyor. Perimenopoz döneminden başlayarak östrojenin plasebo ile karşılaştırıldığı randomize klinik çalışma bulunmamaktadır.



KADIN SAĞLIĞI ve
TÜP BEBEK KLİNİĞİ
www.kadindogum.com

- Ağızdan alınan ve yama şeklinde uygulanan formülasyonları karşılaştıran randomize çalışma bulunmamaktadır.

