

BÖLÜM 6

BİO-ÖZDEŞ/BİO-EŞDEĞER HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Nebahat UZUNAY ¹
Doruk Cevdi KATLAN ²

GİRİŞ

Son yıllarda geleneksel postmenopozal hormon replasman tedavisine (HRT) alternatif olarak sunulan ürünlere ilgi artmaktadır. Bu grupta yer alan 'Bio-özdeş / Bio-eşdeğer hormon' terimi vücutta üretilen hormonlarla aynı kimyasal ve moleküler yapıya sahip olan östrojen ve progesteron başta olmak üzere steroid hormonları ifade eder (1). Popülaritesi artmakta olan bio-özdeş HRT yaklaşımının detaylarına geçmeden önce menopoz sürecinin gelişimini ve HRT endikasyonlarını gözden geçirelim.

DOĞAL MENOPOZDAKİ HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER

Menopoz, overlerin foliküler aktivitesinin kaybı sonucunda menstrüel kanamanın kesilmesi olarak tanımlanır. Doğumda, bir kadının yaklaşık 1.000.000 folikülü varken, zamanla atreziye uğramaları sonucu ergenlik yaşına gelindiğinde bu sayı 300.000'e iner. Foliküllerin atrezi süreci kadın hayatı boyunca devam eder. Her menstrüel siklusta bir veya birkaç folikül ovüle olurken binlerce folikül de atrezi nedeniyle kaybedilir. Yaş ilerledikçe azalan foliküllerin bir sonucu olarak, folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyeleri kademeli olarak artar ve bir kadının 20'li yaşlarından itibaren foliküler fazın kısalmasıyla siklus süresi değişmeye başlar (2,3). Menopozdan yani son menstrüel sikludan 10-15 yıl önce atrezi süreci hızlanmaya başlamıştır (4,5).

Perimenopoz, siklusun düzenli olduğu süre ile menüstrüasyonun kesilmesi arasındaki geçiş süreci olup 40-51 yaş aralığını kapsar ve hormon seviyelerinde önce dalgalanmalar, sonra düşüş ile karakterizedir. Hormon seviyelerinde dal-

¹ Uzm. Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği; nebahatuzunay@gmail.com

² Uzm. Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, dcek2000@yahoo.com

galanmalar olması siklusların anovulatuvar ve düzensiz olması ile sonuçlanır (5). Anovulasyon ile birlikte luteal fazın kısalması progesteron seviyesinde düşüğe sebep olurken folikül sayısında azalmaya sekonder yükselen FSH etkisi ile östrojen seviyesinde de dalgalanmalar görülür (3). Overden salınan estradiol ve inhibin düzeylerinin düşüşü ile gonadotropinler daha da yükselir (2,3,6). Testosteron seviyeleri ise yaş ilerledikçe azalmakla birlikte doğal menopozda önemli ölçüde değişmez. Menopozla birlikte birkaç folikül kalıp aralıklı estradiol üretimi olabilir ama menopoz sonrası dönemde birincil östrojen kaynağı surrenallerden salınan androstenediondur (5-8).

Menopoz sürecindeki fiziksel, zihinsel ve duygusal farklılıklar hormon seviyelerindeki bu değişimlerin sonucudur. Bu farklılıkları bireysel olarak değerlendirmek gerekir.

Genç postmenopozal kadınlarda vazomotor semptomlarla birlikte osteoporotik kırıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, muhtemel bilişsel bozukluk gibi uzun vadeli dejeneratif hastalıkları önlemek için HRT etkili bir araçtır (9). 60 yaşından önce ve/veya menopozdan sonraki ilk 10 yıl içinde başlamak koşulu ile sağlıklı kişilerde ilk 5 yıl nispeten güvenlidir (10). HRT için birincil endikasyon orta-şiddetli vazomotor semptomların tedavisidir. Vazomotor semptomlar (sıcak basması ve gece terlemesi) menopozu giren kadınların üçte ikisini etkileyen, yıllarca devam edebilen ve yaşam kalitesini ciddi olarak etkileyen bir durumdur. En etkili tedavi progestagen içeren veya içermeyen östrojen içerikli HRT'dir (11).

2002'de "Kadın Sağlığı Girişimi" (WHI) çalışmasında konjuge at östrojenleri (CEE) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) kombinasyonu (PremPro®) ile 5 yıldan fazla tedavi gören kadınlarda meme kanseri, koroner olaylar, felç ve tromboemboli riskinin arttığı açıklandı çalışmanın ilk bölümünün durdurulmasından sonra, geleneksel HRT kullanımı azalmış ve bunun yerine bio-özdeş tedavilere yönelim gerçekleşmiştir (12,13). WHI çalışmasının detaylarına bakacak olursak; 1998'de başlamış, 8.5 yıl sürmesi planlanmış, ABD'de yer alan 40 ayrı merkezi içeren prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olarak başlatılmıştır. Çalışmanın erken sonlandırılan kolunda yer alan histerektomize olmayan 16.608 hastadan 8506 hastaya konjuge at östrojenleri (CEE) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) kombinasyonu (PremPro®), kalan 8102 hastaya plasebo uygulanmıştır. 31 Mayıs 2002 tarihinde 5.2 yıllık izlem sonunda veri güvenilirlik izleme komitesi, invaziv meme kanseri gelişen hasta sayısının istatistiksel olarak belirlenmiş olan üst sınırı aşmış olması ve risklerin yarardan fazla olduğunun gösterilmesi nedeniyle östrojen + progesteron çalışmasını durdurmuştur (14). Çalışmada elde edilen sonuçlara bakacak olursak;

- %26 invaziv meme kanseri riskinde artış (yılda 10.000 kadın başına 8 ek vaka); tanı anında ileri evrede ve daha agresif karakterde,
- %29 miyokard enfarktüsü (MI) veya koroner kalp hastalığından (KKH) ölüm riskinde artış (yılda 10.000 kadın başına 7 ek vaka),
- %41 artan felç riski (yılda 10.000 kadın başına 8 ek vaka),
- %200 artan tromboemboli riski (yılda 10.000 kadın başına 18 ek vaka) saptanırken,
- Genel iyilik hissi, mental sağlık, depresyon, uyku kalitesi ve libido gibi hayat kalitesini etkileyen konularda düzelme saptanmadı.
- WHI çalışması, önceki çalışmalarda görülen faydaları da doğruladı, özellikle;
- %33 kalça kırığı riskinde azalma (yılda 10.000 kadın başına 5 vaka daha az),
- %37 kolorektal kanser riskinde azalma (yılda 10.000 kadın başına 6 vaka daha az),
- Sıcak basması ve vajinal atrofi gibi menopozal semptomlarda gerileme tespit edildi.

Çalışmanın histerektomize 5310 kadına tek başına CEE verilirken 5429 plasebo grubu ile karşılaştırıldığı diğer kolunun araştırması 7 yıl devam etmiş, CEE verilen grupta plasebo verilen gruba kıyasla felç ve tromboemboli riskinin artmış, kolon kanseri ve osteoporoz riskinin azalmış, kalp krizi riskinin değişmemiş olduğu gösterilmiştir. Bu kolda meme kanseri riski hafif düşmekle birlikte gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır. 2013 yılında ekibin lideri Dr.Jo Manson tüm sonuçlara dair açıklama yaptıktan sonra görüşlerini şu şekilde özetlemiştir: "HRT konusunda ironik bir durum ortaya çıkmıştır. HRT sarkacı "Bütün kadınlar HRT kullanmalı" noktasından "Hiçbir kadın HRT kullanmamalı" noktasına savruldu. Şimdi ise sarkaç ikisinin arasında, sanırım nihai yeri burası".

Tarif edilen bu nihai yer Fonksiyonel Tıp anlayışı ile birlikte bio-özdeş HRT'nin ilerleyiş noktası olarak yorumlanmıştır (15).

2009'da yapılan bir başka çalışma olan "Kadın Sağlığı Girişimi Hafıza Çalışması (WHIMS)", CEE + sentetik progestin kombinasyonlarının 65 yaş ve üstü kadınlarda bunama riskini iki kat arttırdığını gösterdi (16).

HRT kullanan kadınların 1/3-2/3'ü uzun süreli faydaları ortaya çıkmadan önce, genellikle ilk 2 yıl içerisinde yan etkiler ve kilo alımı başta olmak üzere istenmeyen etkiler sebebi ile HRT'yi bırakmaktadır. Bu yan etkiler, HRT'nin sentetik progestin kısmından kaynaklanan şişkinlik, meme hassasiyeti ve düzensiz kanamadır (13).

HRT'nin en sık tercih sebebi, genç yaştaki kadınlarda vazomotor semptomlar, daha ileri yaştaki kadınlarda ise osteoporoz riskini azaltma isteği olarak tespit edilmiştir (13).

BİO-ÖZDEŞ HORMON TEDAVİSİ NEDİR?

Bio-özdeş hormonlar östron (E1), östradiol (E2), östriol (E3) ve progesteron (P4)'u içerir (13).

BİO-ÖZDEŞ OLAN VE OLMAYAN ÖSTROJENLER

En aktif form E2 olup overlerde ve karaciğerde sentezlenir. Artmış seviyeleri endometrium kanseri ve meme kanseri gelişiminden sorumlu tutulan formdur (13).

E1 karaciğerde ve ince bağırsakta E2'den dönüştürülür, menopozda artış gösterir. Artmış seviyeleri E2 gibi östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanseri riskinde ve meme yoğunluğunda artış ile ilişkilidir (17,18).

E3, E2 ve E1'in birincil idrar metabolitidir. En zayıf etkili östrojen olarak kabul edilmekle birlikte vajen dokusu üzerinde uygun dozda kullanıldığında tam bir östrojenik etki gösterir (19). Nitekim 88 menopoz hastası üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada vajinal yoldan tek başına 2 mg/gün kullanılan E3'ün vajinal kuruluk, disparoni, ürogenital atrofi üzerine yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (11).

E2, E1'in 14 katı, E3'ün 1000 katı östrojenik aktiviteye sahiptir.

Vücutta 2 çeşit östrojen reseptörü mevcuttur: ER- α ve ER- β .

ER- α esas olarak endometrium, over ve meme hücrelerinde, ER- β ise böbrek, akciğer, bağırsak mukozası, kemik, kemik iliği, beyin ve endotel hücrelerinde bulunur.

E2'nin her iki reseptöre afinitesi eşit iken E1'in ER- α reseptörüne, E3'ün ER- β reseptörüne afinitesi daha fazladır (11).

Bio-özdeş (estropipat, estradiol) ile bio-özdeş olmayan östrojenlerin (etinilestradiol, konjuge at östrojenleri, dietilstilbestrol) en bariz farklılığı hepatik geçişe bağlı değişen östrojenik aktiviteleridir (13).

Amerika'da HRT'de en yaygın kullanılan östrojenik komponent konjuge at östrojenlerinin (CEE) bir markası olan Premarin® (pregnant mare: hamile kısrak ifadesinden türetilmiştir) olup başlıca estron sülfat, ekilinler ve alfa-estradiol olmak üzere yaklaşık 100 farklı östrojen içerir. WHI çalışmasının raporlarını takiben PremPro® ile birlikte Premarin® satışlarında da %30'un üzerinde düşüş meydana gelmiştir (13).

Tablo-1'de ABD'de mevcut bio-özdeş olan ve olmayan östrojen preparatları sıralanmıştır. Bio-özdeş HRT reçetelerinde sıklıkla bileşik östrojenler yer almaktadır (13). Ülkemizde de bio-özdeş östrojen içeren preparatlar mevcuttur.

Bileşik östrojenler;

1. E3 (%80), E1 (%10) ve E2 (%10) içerenler Tri-Est,
2. E3 (%80), E2 (%20) içeren Bi-Est

formülleriyle istenen yüzdelik oranlarda hazırlanmaktadır (13).

En yaygın kullanılan Bi-Est formudur (20,21).

Bi-Est formu, reseptör bağlanma afiniteleri göz önünde bulundurulduğunda, ER- β baskın olan dokularda etkisi daha ön planda olmakla birlikte ER- α ve ER- β içeren tüm dokularda etkilidir. Endometrium ve meme koruyucu etkisi yönünden dikkat çekicidir.

Tablo 1. Amerika'da Bulunan Bio-özdeş olan ve olmayan östrojen preparatları

ÖSTROJENLER	MARKA İSMİ
BİO-ÖZDEŞ OLANLAR	
17-beta estradiol (E2)	Alora [®] , Climara [®] , Estraderm [®] , Fempatch [®] , Oesclim [®] , Vivelle [®] (E2 patch); Combi Patch [®] (E2+norethindrone); Emcyt [®] (capsule); Estrace [®] (vaginal krem ve tablet); Femring [®] and Estring [®] (vaginal ring); Estrasorb [®] and Estragel [®] (transdermal)
Estrone sulfat (E1)	Genel olarak tabletler, dilaltı damlaları, fitiller, kremler, jeller veya bileşimlerden elde edilen kapsüller halinde mevcuttur.
Estropipate (E1)	Ogen [®] (tablet ve vaginal krem); Ortho-Est [®] (tablet).
Estriol (E3)	Genel olarak tabletler, dilaltı damlaları, fitiller, kremler, jeller veya bileşimlerden elde edilen kapsüller halinde mevcuttur.
BİO-ÖZDEŞ OLMAYANLAR	
Etinil Estradiol	Brevicon [®] , Demulen [®] , Levlen [®] , Lo-Ovral [®] , Loestrin [®] , Modicon [®] , Nordette [®] , Norinyl [®] , Ortho-Cept [®] , Ortho-Cyclen [®] , Ortho-Novum [®] , Ortho-Tri-Cyclen [®] , Ovcon [®] , Tri-Levlen [®] , Tri-Norinyl [®] , Triphasil [®] , Nelova [®] Estinyl [®] ve Feminone [®] (tablet).
Esterlenmiş Estrojenler	Estratab [®] (tablet, vaginal krem); PremPro [®] (tablet,MPA içerir); PremPhase [®] (tablet,MPA içerir).
Konjuge Equine Estrojen (CEE)	Premarin [®] (tablet, vaginal krem); PremPro [®] (tablet).
Dienestrol	Ortho Dienestrol Cream [®] (vaginal krem).

Topikal Östrojen

FDA tarafından onaylanmış olan 3 adet transdermal östrojen preparatı mevcuttur:

Divigel®: E2/E1 oranı:0,65; Günlük estradiol salınımı 0,5 mg/gün,

Elestrin™: E2/E1 oranı:0,53; Günlük estradiol salınımı 0,52 mg/gün,

Estrojel®: E2/E1 oranı:0,68; Günlük estradiol salınımı 0,75 mg/gün.

Elestrin™ ve Divigel® günümüzde sıcak basmaları için onaylanmış en düşük dozlu transdermal E2 jelleridir. Üst dış kola günde bir kez uygulanarak kullanılır. Bu ürünlerin postmenopozal kadınlarda vulvovajinal atrofi semptomlarını iyileştirdiği ama bunun yanında endometrial proliferasyonu destekleyebildiği gösterilmiştir (11).

Transdermal kullanıma dikkat çeken bir başka çalışma 2007 yılında Fransa'da yapılmış olan ESTHER çalışmasıdır. Bu çalışmada 271 tromboemboli olgusunda hormon kullanımı araştırılmış; oral yolla hormon kullanımının riski 4.2 kat artırdığı, transdermal östrojen kullanımında ise 0.9 kat artış yani azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu arada, doğal mikronize progesteron kullanımında da risk katsayısının 0.7 bulunduğu yani riskte anlamlı bir azalma saptandığı bildirilmiştir (22).

Oral yoldan verilmeyen östrojenler hepatik pıhtılaşma faktörlerinin indüksiyonunu en aza indirir. Ayrıca venöz tromboemboli, felç riski, diabetes mellitus, hipertansiyon, kolesistit ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip kadınlarda ve özellikle ilerleyen yaş ile birlikte oral yerine transdermal E2 kullanımı daha avantajlı kabul edilmektedir (10).

Oral formda kullanılan E2 preparatları 1 mg ya da 2 mg dozajda olup, reproduktif dönemdeki bir kadında salgılanan 100-200 µg/gün E2'yi metabolize eden karaciğerde oluşturduğu metabolik yük sebebi ile karaciğerde yüksek miktarda pıhtılaşma faktörlerinin salınımına, CRP (C-Reaktif Protein) ile birlikte IL-6 (İnterlökin-6) ve MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein-1) artışı ile endotel fonksiyonunun bozulmasına ve sonuçta tromboembolik komplikasyonlara sebep olmaktadır. Transdermal olarak uygulanan bio-özdeş hormonlar, oral kullanılanlar gibi karaciğerden ilk geçiş etkisi sonrası vena kavaya değil, ciltten emilerek direk kalbe ulaşıp arteriyel dolaşım ile organlara dağılacak ve en son doğal metabolitlerine ayrılmak üzere karaciğere gelecektir (23).

Bio-Özdeş Olan ve Olmayan Progesteronlar / Progesteronlar / Progesterinler

Vücutta üretilen, daha önce "doğal progesteron" olarak değindiğimiz progesteron formu P4 ile ifade edilir. Oral kullanılabilirliğini arttırmak için mikronize edilmiştir. Progesteron, uterusu progesteron gibi davranan doğal veya sentetik hormon molekülüdür. Progesterin ise sentetik yapıdaki progesterondur. Tablo-2'de Amerika'da bulunan bio-özdeş olan ve olmayan progesteron / progesteron preparatları sıralanmıştır (13). Ülkemizde de bio-özdeş progesteron preparatları mevcuttur.

Tablo 2. Amerika'da Bulunan Bio-özdeş olan ve olmayan progesteron preparatları

PROGESTAGEN/ PROGESTERON	MARKA İSMİ
BİO-ÖZDEŞ OLAN	
Progesteron (P4)	Crinone® and Utrogestan® (vajinal jel); Pro-Gest® (transdermal krem); Prometrium® (kapsül).
BİO-ÖZDEŞ OLMAYAN	
Medroksiprogesteron Asetat (MPA)	Provera®, Amen®, Curretab®, and Cycrin® (tablet); PremPro® and PremPhase® (tablet, CEE içerir)
Noretindron Asetat	Aygestin®, Micronor®, Norlutate®, Nor-QD® (tablet)
Noretindron	Norlutin® (tablet)
Norgestrel	Ovrette® (tablet)
Norgestimate	Ortho-Tri-Cyclen® (tablet, EE içerir)
Levo-Norgestrel	Preven® (tablet, EE içerir)
Desogestrel	Desogen® (tablet)
Megestrol Asetat	Megace® (tablet)

Progesteron başlangıçta hayvan plasentasından ekstraksiyon yöntemi ile elde edilirken günümüzde soya ve Dioscoreavillosa'da (yabani yam) bulunan saponinlerden elde edilmektedir (13). Progesteron ilk kez 1934 yılında ooferektomi uygulanmış olan kadınların tedavisinde HRT amaçlı olarak kullanılmıştır. Progesteron, karaciğerden ilk geçiş etkisinin yüksek olması sebebi ile 1940'larda önce progesterondan (örneğin Medroksiprogesteron Asetat: MPA) daha sonra testosterondan (örneğin 19-Nortestosteron) geliştirilmiştir. Progesteron, androjen, östrojen, glikokortikoid reseptörlerine değişik afinitelerde bağlanabilmekte, bu da metabolik etkilerindeki farklılıkları açıklamaktadır (13). Mikronize progesteron, oral kapsül olarak Amerika'da Prometrium® adı ile FDA tarafından onaylanmıştır. Östrojen ile birlikte kullanımında ayda 12 gün boyunca 200 mg/gün dozda endometrial hiperplaziyi önlediği bildirilmiştir. Yine östrojen ile birlikte kullanıldığında menopoz sonrası kadınlarda uyku kalitesini arttırmada sentetik MPA'dan daha etkili olduğu da gösterilmiştir (11). Progesteron bileşik preparat olarak östrojenle birlikte jellerde ve kremlerde de kullanılmaktadır.

Aynen östrojen reseptörleri gibi progesteron reseptörleri de beyin, kemik, damar yapılarında yaygın olarak bulunur. Sinir sisteminde nöroprotektif ve miyelinizasyon sağlayıcı özellikleri olduğu; bilişsel yetiler ve ruh hali üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Progesteron bu etkilerini BDNF'yi (Brain Derived Neurotrophic Factor) arttırarak gösterirken, MPA tam tersi etki ile BDNF'yi azaltmak-

tadır. Ayrıca progesteron allopregnona metabolize olarak GABA (Gama Amino Bütirik Asit) reseptörü üzerinden sakinleştirici bir etki gösterirken MPA bu dönüşüme engel olmaktadır (24-26).

Doğal mikronize progesteronun damarlar ve beyin üzerinde olumlu bir etki gösterdiği, kan basıncı kontrolü için daha avantajlı olduğu da bildirilmiştir (9). Herhangi bir androjenik ve glikokortikoid aktivitesi olmayan, antimineralokortikoid aktivitesi nedeni ile hafif hipotansif olan doğal bio-özdeş progesteron, kardiyovasküler etkiler, kan basıncı, venöz tromboemboli, felç ve meme kanseri açısından optimal progesteron olarak kabul edilir (10,27-29).

Topikal Progesteron

Menopoz semptomları için progesteronun transdermal kullanımı vajinal kullanıma tercih edilmektedir. Çünkü vajinal kullanımda yarı ömrü 9-14 saat iken transdermal kullanımlarda 30-40 saat olduğu saptanmıştır (11). Topikal olarak krem ve jel formlarında ürünler mevcut olup farmakodinamik çalışmalar sonucu topikal kremlerle verilen progesteronun ancak %10'u serumda saptanabilmiş ve östrojenle uyarılan endometrial hücre çoğalmasına etki edemeyeceği öne sürülmüştür. Jel formlarda ise eğer alkol bazlı hazırlanmış ise luteal faz seviyesine yakın düzeyde serum değerlerine ulaşabildiği belirtilmiştir. Postmenopozal kadınlarda her biri 80 mg progesteron içeren alkolsüz bazlı bir jel ve bir krem formu ile elde edilen serum düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, serumda ve tam kanda progesteron düzeyleri düşük seviyede bulunmuştur. Aynı çalışmada serum ve kan seviyelerinin aksine tükürük ve parmak ucu kılcal kan seviyelerinin her iki tedavi sonrasında luteal fazdakinden daha yüksek seviyelerde olduğu saptanmıştır. Serum veya kan seviyelerine göre tükürükteki değerler 10 kat, kılcal kandaki değerler 100 kat daha yüksek bulunmuştur (1).

Bu çalışmalar tedavinin etkinliğinin takibinde tükürük seviyelerine bakılması görüşünü ortaya atmış, ancak bu görüş serbest serum hormon konsantrasyonlarının diyet, günün saatine ve test edilen hormona bağlı olarak değişiklik göstermesi sebebi ile bilimsel bir temel bulamamıştır (30). Steroid hormonların kanda sadece %5'inin serbest formda bulunup tükürük bezlerine ulaşabilmesi ve burada asiner hücreler tarafından metabolize edilebildiğinin gösterilmesi de, tükürük seviyesi ile tedavi takibi ve doz ayarlamasının doğru olmadığı görüşünü desteklemektedir (1).

Benzer çalışmalarda topikal progesteronun meme dokusunda da progesteron seviyesini arttırdığı, meme hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmişken aynı çalışmada endometrium üzerine etkisini değerlendirecek yeterli veri bulunamadığı ifade edilmiştir (1). Benzer 3 farklı çalışmada topikal progesteronun serum

düzeylerinin endometriumu östrojen stimulasyonuna karşı korumada yeterli olmadığı da gösterilmiştir (31-33).

KOMBİNE KULLANIM

Her iki hormonun bio-özdeş formlarının genelde krem, jel ya da yama şeklinde kullanılması önerilmektedir.

2015-2020 arasında yayınlanan 28 farklı yayının sonuçlarını içeren bir derlemede FDA onaylı bio-özdeş hormonların plasebodan daha etkili olduğu ve vazomotor semptomların tedavisinde kullanıldıklarında geleneksel HRT ile eşit derecede etkili oldukları gösterilmiştir (34). Bu kullanım, geleneksel HRT ile kıyaslandığında, meme kanseri, endometrial kanser, venöz tromboemboli, felç ve kardiyovasküler hastalık riski açısından şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Sentetik veya bio-özdeş östrojen tedavisinin oral veya vajinal mikronize progesteron ile birlikte 5 yıl ya da daha az süre kullanımında meme kanseri açısından risk artışı olmamıştır,
2. Transdermal E2'nin tek başına veya doğal mikronize progesteron ile birlikte kullanıldığında, oral E2'nin tek başına veya progestinle kombine olarak kullanımına kıyasla venöz tromboemboli riski açısından daha güvenli olduğu görülmüştür,
3. Oral E2'nin doza bağımlı olacak şekilde iskemik felç riskini arttırdığı, bununla birlikte transdermal E2'nin tek başına veya doğal mikronize progesteron ile birlikte kullanıldığında bu riskin artmadığı gösterilmiştir,
4. Kardiyovasküler hastalık riski açısından her iki grubu karşılaştırmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu saptanmıştır (34).

2008 yılında Belçika Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden "Transdermal E2 + progesteron daha güvenli bir postmenopozal HRT olabilir mi?" adlı çalışmada, HRT literatürü incelendiğinde, en güvenli HRT yönteminin transdermal uygulanan E2 ve doğal progesteron kullanımı olduğu açıklanmıştır (9).

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Cemiyeti (ACOG), HRT'de uterusu olan kadınlarda endometrial hiperplaziye / kanseri önlemek için oral östrojen ile birlikte progestagen de kullanılmasını önermektedir (13). Mikronize progesteronun karışılmamış östrojen uyarısına bağlı endometrial hiperplaziye inhibe ettiği gösterilmiştir (12). Süre ve dozaj araştırması yapılan çalışmalarda östrojen kullanımına ek olarak ayda 12 gün, 200 mg/gün dozda kullanıldığında endometrial hiperplaziye önlediği bildirilmiştir (11). Ancak, progesteron cilt kremi olarak kullanıldığında endometrial proliferasyonu ve endometrial hiperplaziye güvenilir bir şekilde önlemekte yetersiz kalmaktadır (13).

HRT planlanırken perimenopoz ve erken menopoz döneminde yüksek FSH seviyeleri ve endojen östrojen üretim seviyesi de dikkate alınmalıdır. FSH, menopozun tanısasal bir göstergesi olarak kullanılmasına rağmen, perimenopozal olarak östrojen ihtiyaçlarını belirlemede en doğru gösterge olmayabilir. Progesteron seviyeleri anovulasyon nedeni ile düşük olacağından bazı kadınlar perimenopoz döneminde sadece progesteron takviyesi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirler. Ayrıca, tedavi planlamasında vücut yağ oranı yüksek olan kadınların, aromatisasyon ile endojen östrojen üretebileceği de unutulmamalıdır (13,28).

Öte yandan, bio-özdeş hormon reçetelerinin çoğunluğu Amerika'da eczaneler tarafından, ilaç birleştirme uygulaması ile hazırlanmaktadır. Bu eczaneler, doktor reçetesine göre hormon içeriklerini aktif olmayan bileşenlerle karıştırarak hazırlarlar ve bu ürünler rutin olarak saflık, etkinlik ve kalite açısından test edilmezler. Karışım genellikle tablet, krem veya jel içinde birleştirilir. Bu eczaneler FDA kontrolünde olmadığından bu karışımların verimli bir şekilde absorbe edilip edilmediği veya yeterli serum düzeylerine ulaşip ulaşmadığı bilinmemektedir. Sonuçta, bu bileşik ilaçlar hastalar tarafından gerekenden yüksek veya düşük dozda alınıp standart tedavi dozu sağlanamayabilir (1). Nitekim, doz üzerine yapılan çalışmalardan birinde, bu şekilde hazırlanmış preparatların hormon içeriğinin reçetede belirtilen miktarın %67,5-268'i arasında değiştiği gösterilmiştir (35).

HRT'DE TESTOSTERON

Menopozda cinsel isteğin azalmasıyla birlikte testosteronu ilgi artmıştır.

Etkisini kısmen vücutta E₂'ye dönüştürülmesi, kısmen de seks hormonu bağlayan globülin düzeyini azaltıp östrojen biyoyararlanımını arttırması üzerinden gerçekleştirildiği düşünülmektedir.

Postmenopozal kadınlarda depresyon, evlilik problemleri, yetersiz ve geç uyarlama, orgazma ulaşmada güçlük, disparoni, cinsel ilişki sıklığında azalma, üriner inkontinans gibi sorunlar cinsel isteksizliğe sebep olabilir (36). Cinsel isteksizlik ve cinsel disfonksiyon ile testosteron seviyesinin düşük olması arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Cerrahi olarak menopoza giren ve cinsel istek bozukluğu bulunan kadınlarla yapılan iki büyük çalışmada, transdermal testosteron bant (300 µg/dl) ile beraber eşzamanlı oral östrojen alan kadınlar, sadece östrojen alan kadınlarla karşılaştırılmış ve testosteron kullanan gruptaki kadınların cinsel istekte artış ile birlikte orgazma ulaşma sıklığının da arttığı gösterilmiştir (37,38).

Bazı çalışmalarda testosteron oral kullanımının lipit profili üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, klinik deneylerde 150-300 µg/gün dozda transdermal kullanılmıştır. Bu doz menopozdaki kadınlarda tatmin edici cinsel deneyim sayısını arttırmış ve bunu yaparken metabolik etkileri minimumda

sınırlı kalmıştır. Günümüzde Amerika'da kadınlar için hazırlanmış transdermal bir testosteron preparatının bulunmayıp Avrupada mevcut olduğu bilinmektedir (11). Ülkemizde de transdermal form mevcuttur.

HRT'DE DEHİDROEPIANDROSTERONSÜLFAT (DHEAS)

20-30 yaştan itibaren vücutta DHEAS üretimi azalmaktadır. 70 yaşa gelindiğinde, 20-30 yaş değerinin %20'si seviyesine kadar düşmektedir. Buna rağmen Amerikan Endokrin Cemiyeti, cerrahi menopoza nedeniyle androjen düzeyi düşük olan kadınların tedavisinde rutin olarak dehidroepiandrosteron kullanılmasını önermemektedir (38).

İki farklı metaanalizde, DHEAS kullanımında semptomatik postmenopozal kadınlarda cinsel istek ve cinsel işlev sorunlarında plaseboya oranla fark saptanmamıştır (39,40).

Yüksek olan seviyelerde, muhtemelen östrojene dönüşmesi sebebi ile, meme kanseri ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (11).

Takviyesi ile ilgili yeterli güvenlik bilgisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Stanczyk FZ, Matharu H, Winer SA. Bioidentical hormones. *Climacteric*, 2021;24:1,38-45, doi: 10.1080/13697137.2020.1862079.
2. Johannes CB, Crawford SL. Menstrual bleeding, hormones, and the menopausal transition. *Seminars in Reproductive Endocrinology*.1999;17:299-309.
3. Richardson SJ. The biological basis of the menopause. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;7:1-16.
4. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1999;69:31-35.
5. Klein NA, Soules MR. Endocrine changes of the perimenopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1998;41:912- 920.
6. Burger HG. Diagnostic role of folliclestimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition – an analysis of FSH, oestradiol and inhibin. *European Journal of Endocrinology*. 1994;130:38-42.
7. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996;23:129-136.
8. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th ed. Philadelphia, PA: *Lippincott, Williams & Wilkins*; 1999.
9. L'hermite M, Simoncini T, Fuller S, et al. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas* 2008 Jul-Aug;60(3-4):185-201. doi:10.1016/j.maturitas.2008.07.007.
10. L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. *Climacteric*. 2013 Aug;16 Suppl 1:44-53. doi:10.3109/13697137.2013.808563.
11. Sites CK. Bioidentical hormones for menopausal therapy. *Womens Health (Lond)*. 2008 Mar;4(2):163-71. doi:10.2217/17455057.4.2.163.
12. Mirkin S, Amadio JM, Bernick BA, et al. 17β-Estradiol and natural progesterone for menopausal hormone therapy: Replenish phase 3 study design of a combination capsule and evidence review. *Maturitas*. 2015 May;81(1):28-35. doi:10.1016/j.maturitas.2015.02.266.

13. Deborah Moskowitz. A comprehensive review of the safety and efficacy of bioidentical hormones for the management of menopause and related health risks. *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*. 2006 Sep;11(3):208-23.
14. 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. *Journal of the American Medical Association* 2002;288:321-333.
15. Manson JAE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Journal of the American Medical Association*.2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi:10.1001/jama.2013.278040.
16. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2003;289:2651-2662.
17. Miyoshi Y, Tanji Y, Taguchi T, et al. Association of serum estrone levels with estrogen receptor-positive breast cancer risk in postmenopausal Japanese women. *Clinical Cancer Research*. 2003;9:2229-2233.
18. Ursin G, Palla SL, Reboussin BA, et al. Posttreatment change in serum estrone predicts mammographic percent density changes in women who received combination estrogen and progestin in the postmenopausal estrogen/ progestin interventions (PEPI) trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:2842-2848.
19. Vies VD. J. The pharmacology of oestriol. *Maturitas* 1982;4:291-299.
20. Taylor M: Unconventional estrogens: Estriol, Biest, and Triest. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2001 Dec;44(4):864-79. doi:10.1097/00003081-200112000-00024.
21. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review *Menopause*. 2004 May-Jun;11(3):356-67. doi:10.1097/01.gme.0000094356.92081.ef.
22. Canonico M, Emmanuel Oger , Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the Esther study. *Circulation*. 2007 Feb 20;115(7):840-5. doi:10.1161/Circulationaha.106.642280.
23. Atasoy M. *Kronik hastalıklara yaklaşımda yeni bir sistematik Fonksiyonel Tıp* (5.baskı). İzmir: Meta Basım; 2020.
24. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, et al. Progesterone receptors: Form and function in brain. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2008 May;29(2):313-39. doi:10.1016/j.yfrne.2008.02.001.
25. Schumacher M, Hussain R, Gago N, et al. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair. *Frontiers in neuroscience*. 2012 Feb 8;6:10. doi:10.3389/fnins.2012.00010.
26. Singh M, Su C. Progesterone and neuroprotection. *Hormones and Behavior*. 2013 Feb;63(2):284-90. doi:10.1016/j.yhbeh.2012.06.003.
27. L'Hermite M. Bioidentical menopausal hormone therapy: registered hormones (non-oral estradiol ± progesterone) are optimal. *Climacteric*. 2017 Aug;20(4):331-338. doi:10.1080/13697137.2017.1291607.
28. Holtorf K. The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol, and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy? *Postgraduate medicine*. 2009 Jan;121(1):73-85. doi:10.3810/pgm.2009.01.1949.
29. Simon JA. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric*. 2012 Apr;15 Suppl 1:3-10. doi:10.3109/13697137.2012.669332.
30. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause*. 2004;11(3):356-367.
31. Lewis JG, McGill H, Patton VM, et al. Caution on the use of saliva measurements to monitor

- absorption of progesterone from transdermal creams in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002;41(1):1-6.
32. Cooper A, Spencer C, Whitehead MI, et al. Systemic absorption of progesterone from Progest cream in postmenopausal women. *Lancet*. 1998;351(9111):1255-1256.
 33. Wren BG, McFarland K, Edwards L. Micronised transdermal progesterone and endometrial response. *Lancet*. 1999;354(9188):1447-1448.
 34. Akre K. Safety and Efficacy of Bioidentical Hormone Therapy in Menopause: A Literature Review. *Minnesota State University, Mankato*,2021 [Master's alternative plan paper, Minnesota State University, Mankato]. Cornerstone: A Collection of Scholarly and Creative Works for Minnesota State University, Mankato. <https://cornerstone.lib.mnsu.edu/etds/1090/>
 35. Pinkerton JV, Pickar JH, Update on medical and regulatory issues pertaining to compounded and FDA-approved drugs, including hormone therapy. *Menopause The Journal of the North American Menopause Society*. 2016 Feb;23(2):215-23. doi: 10.1097/GME.0000000000000523.
 36. Bayram GO, Şahin NO. Histerectomy's psychosexual effects in turkish women. *Sexuality and Disability*. 2008;26:149-58. doi:10.1007/s11195-008-9085-9.
 37. Yücel C, Keskin Z K, Çakmak Ö, ve ark. Postmenopozal kadınlarda testosteron hormonunun cinsel disfonksiyon tedavisindeki önemi: literatürün gözden geçirilmesi. *Androloji Bülteni*. 2017; 19(1): 25-28. doi: 10.24898/tandro.2017.69926.
 38. Wierman ME, Arlt W, Basson B, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014 Oct;99(10):3489-510. doi: 10.1210/jc.2014-2260.
 39. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014 Oct;99(10):3536-42. doi: 10.1210/jc.2014-2261.
 40. Scheffers CS, Armstrong S, Cantineau AE, et al. Dehydroepiandrosterone for women in the peri- or postmenopausal phase. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 1:CD011066. doi: 10.1002/14651858.CD011066.pub2.
 41. Committee on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Committee opinion No. 532: compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2012 Aug;120(2 Pt 1):411-5. doi: 10.1097/AOG.0b013e318268049e.