



**Dr. Elif Yılmaz**

## **MENOPOZDA PROGESTERON SEÇİMİ: SENTETİK PROGESTİNLER İLE MİKRONİZE PROGESTERONUN KLİNİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

### **Progesteronun Fizyolojisi ve Önemi**

Progesteron (P4), endometriyal korumanın ötesinde meme, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve kemik üzerinde etkileri bulunan multisistemik bir hormondur. Özellikle santral sinir sistemindeki nörosteroid metabolitleri aracılığıyla uyku ve duygu durumu üzerinde etkiler gösterebildiği bilinmektedir[1]. Bu nedenle menopoz hormon tedavisinde progesteron seçimi yalnızca endometriyal güvenlik açısından değil, sistemik etkileri de dikkate alınarak yapılmalıdır[2].

### **Progesteron Eksikliği**

Geç üreme döneminde anovulatuvar siklusların artmasıyla başlayan progesteron eksikliği, perimenopozda göreceli östrojen dominansı yaratır. Uyku bozuklukları, anksiyete, düzensiz menstruasyon ve meme hassasiyeti gibi semptomlar östrojen tedavisinden çok önce ortaya çıkabilir; bu yaklaşım hekimin progesteronu yalnızca uterus için bir ek olarak değil, kendi başına bir tedavi ögesi olarak değerlendirmesini gerektirir[2].

### **Sentetik Progestinler ile Doğal Progesteron Farkı**

Mikronize progesteron (MP) korpus luteumun salgıladığı hormon ile kimyasal olarak özdeş ve progesteron reseptörüne yüksek seçicilik gösterir. Sentetik progestinler ise yapısal olarak farklıdır; medroksiprogesteron asetat (MPA), nortestosteron türevleri ve drospirenolone glukokortikoid, androjenik veya antimineralokortikoid off-target etkiler gösterir<sup>[3,4]</sup>. Bu fark, meme ve kardiyovasküler sistem üzerindeki klinik ayrışmanın moleküler temellerinden birini oluşturmaktadır.

### **Karşılaştırmalı Klinik Etkiler**

E3N ve EPIC kohortlarında, östrojenle kombine mikronize progesteron kullanımı sentetik progestinlere kıyasla daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. (RR 0,67; %95 GA 0,55–0,81)<sup>[2]</sup>. Bu farklılığın olası mekanizmalarından biri, sentetik progestinlerin PGRMC1 aracılı proliferatif sinyalizasyonu aktive edebilmesi, doğal progesteronun ise benzer bir etki göstermemesidir.<sup>[3,4]</sup> Deneysel çalışmalar, MPA'nın östrojenin koroner vazodilatasyon ve nitrik oksit sentezi üzerindeki olumlu etkilerini azaltabildiğini, mikronize progesteronun ise bu etkileri büyük ölçüde koruduğunu göstermektedir<sup>[5]</sup>.

Venöz tromboemboli (VTE) ve tromboz riski, menopoz hormon tedavisinin pratik yönetiminde meme kanseri güvenliği kadar belirleyici bir parametredir. Oral östrojen kullanımı, hepatik birinci geçiş etkisiyle koagülasyon faktörlerini — başta faktör VII, VIII ve fibrinojen — aktive etmesi nedeniyle VTE riskinde yaklaşık 1.5–2 kat artışla ilişkilidir; bu risk progestogen tipine göre farklılık gösterebilmektedir. MPA ve C19 nortestosteron türevleri (norethisteron, levonorgestrel) östrojenin protrombotik etkisini güçlendirirken, mikronize progesteronun ek bir risk artışıyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir<sup>[5]</sup>. Büyük gözlemsel veri tabanı analizleri, oral 17 $\beta$ -estradiol ile mikronize progesteron kombinasyonunun, konjuge equin östrojen (CEE) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) kombinasyonuna kıyasla daha düşük VTE riski ile ilişkili olduğunu



göstermektedir<sup>[5]</sup>. Öte yandan transdermal östrojen, karaciğer birinci geçiş etkisinden büyük ölçüde kaçındığından koagülasyon faktörleri üzerindeki etkisi minimaldir ve VTE riskinde anlamlı bir artışla ilişkilendirilmemiştir. Bu nedenle tromboemboli öyküsü, obezite veya trombofili gibi VTE risk faktörleri taşıyan kadınlarda transdermal östrojen ile mikronize progesteron kombinasyonu, kılavuzlarda sıklıkla tercih edilen seçeneklerden biri olarak kabul edilmektedir.<sup>[6,7]</sup> Oral ya da transdermal yol seçimi, progestogen seçimiyle birlikte değerlendirilmeli; bu iki karar birbirinden bağımsız alınmamalıdır.

### Endometriyal Koruma

Menopoz hormon tedavisinde progestogenin birincil görevi endometriyal korumadır ve mikronize progesteron bu alanda kanıtlanmış etkinliğe sahiptir. PEPI çalışması, 200 mg/gün×12 gün/ay dozunun MPA ile eşdeğer koruma sağladığını ortaya koymuş; bu veri ruhsatlandırmanın temelini oluşturmuştur<sup>[8]</sup>. Uzun vadeli kohort verileri ise tartışmanın odağını molekülden çok rejime kaydırmıştır. Başka bir deyişle, günümüzde asıl soru “hangi molekül?” değil, “hangi rejim?” sorusudur. E3N kohortu uzun süreli sıralı tedaviyle ilişkili bir risk artışı sinyali ortaya koymuş; bu durum, birçok araştırmacı tarafından molekülün kendisinden ziyade sıralı rejimin yarattığı aylık 16–19 günlük progesteronsuz dönemin kümülatif etkileriyle ilişkilendirilmiştir<sup>[9]</sup>. ELITE çalışması, düşük doz ve kısa süreli vajinal uygulamanın yeterli koruma sağlamadığını göstermiş; doz ve sürenin uygulama yolundan bağımsız olarak kritik olduğunun altını çizmiştir<sup>[10]</sup>. Stute ve arkadaşlarının 84 randomize çalışmayı kapsayan sistematik derlemesi bu bulguları sentezleyerek önemli bir sonuca ulaşmıştır: sıralı kullanımda progestojenin ayda en az 12 gün uygulanması gereklidir; buna karşılık sürekli kombine rejimler, mevcut kanıtlar ışığında endometriyal koruma açısından daha avantajlı görünmektedir<sup>[11,12]</sup>. Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde ortaya çıkan tablo, mikronize progesteronun etkinliğini sorgulamaktan çok, doğru doz ve doğru rejimin önemini vurgulamaktadır.

### Klinik Öneriler ve Sonuç

Menopozda progesteron kullanımı yalnızca endometriyal koruma amacı taşımaz; multisistemik etkileri nedeniyle tedavinin güvenli ve fizyolojik biçimde sürdürülmesinin temel bileşenlerinden biridir. İntakt uterusu olan her kadında sistemik östrojene yeterli progestogen eklenmesi, BMS 2026, IMS 2024 ve NAMS 2022 kılavuzlarının ortak çerçevesini oluşturmaktadır<sup>[6,7]</sup>. Mevcut gözlemsel ve klinik veriler, mikronize progesteronun meme güvenliği, tromboembolik risk ve nöropsikolojik etkiler açısından daha olumlu bir profil sunabileceğini düşündürmektedir.

Uzun dönem tedavi planlanan kadınlarda sürekli kombine rejim (mikronize progesteron 100 mg/gün), endometriyal koruma açısından avantajlı bir yaklaşım olarak öne çıkarken; perimenopozal dönemde sıralı rejim (200 mg/gün × 12–14 gün/ay) uygun bir seçenek olmaya devam etmektedir<sup>[6,7]</sup>. Yüksek doz östrojen uygulamalarında progesteron dozu buna paralel olarak artırılmalı; transdermal mikronize progesteron endometriyal koruma amacıyla kullanılmamalıdır.

Sonuç olarak progestogen, menopoz hormon tedavisinin yalnızca endometriyal koruma sağlayan bir eki değil, tedavinin ayrılmaz bir bileşenidir.



## KAYNAKLAR

1. Prior JC, Hitchcock CL, Vigna YM, et al. Oral micronized progesterone for perimenopausal night sweats and hot flushes: a Phase III randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2023;30(2):130–40.
2. International Menopause Society. Menopause and hormone therapy in 2024 — addressing the key controversies: IMS White Paper. *Climacteric* 2024;27(5):431–74.
3. Bai Y, Ludescher M, Poschmann G, et al. PGRMC1 promotes progestin-dependent proliferation of breast cancer cells by binding prohibitins resulting in activation of ER $\alpha$  signaling. *Cancers (Basel)* 2021;13(22):5635.
4. Cai G, Ruan X, Gu M, et al. PGRMC1 in animal breast cancer tissue and blood is associated with increased tumor growth with norethisterone in contrast to progesterone and dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2020;36(11):1024–7.
5. Panay N, Fenton A, Manyonda I, et al. Oral estradiol/micronized progesterone therapy: a new option for the menopausal hormone therapy of women not wanting to take oral estrogen. *Maturitas* 2023;167:68–74.
6. Faubion SS, Crandall CJ, Davis L, et al. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29(7):767–794.
7. Hamoda H. British Menopause Society Tool for Clinicians: Progestogens and endometrial protection. British Menopause Society, revised February 2026.
8. PEPI Trial Writing Group. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275(5):370–5.
9. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. *Am J Epidemiol* 2014;180(5):508–17.
10. Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, Hodis HN, Shoupe D. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women: the ELITE trial. *Maturitas* 2021;154:13–19.
11. Stute P, Walker LJ, Eicher A, et al. Progestogens for endometrial protection in combined menopausal hormone therapy: a systematic review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2024;38(1):101815.
12. Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian and endometrial cancers: long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized trials. *J Clin Oncol* 2024;42(30):3537–49.