

# **Dişi CİNSİYET HORMONLARI**

- ESTROJENLER**
- PROJESTİNLER**

# DIŞI CİNSİYET HORMONLARI

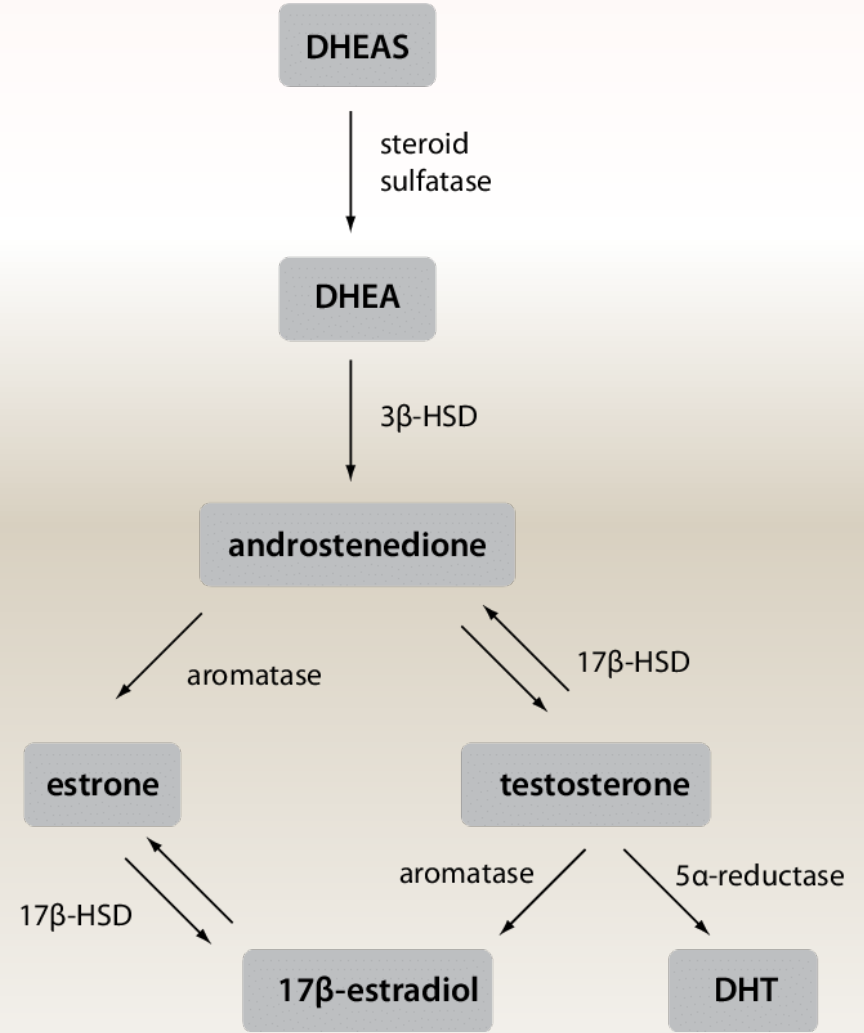
- **Estrojenler ve projestinler**, vücutta pek çok fizyolojik etki oluşturan hormonlardır. Kadınlarda **gelişimsel etkiler**, ovülasyonun kontrolünde yer alan **nöroendokrin etkiler**, üreme kanalının dölllenme ve implantasyon için **döngüsel olarak hazırlanması** ve mineral, karbonhidrat, protein ve lipit **metabolizması** gibi birçok olayda etkileri vardır. Estrojenlerin erkeklerde de kemik, spermatogenez ve davranış üzerine olan etkiler gibi önemli etkileri bulunur.
- En yaygın kullanılma alanları kadınlarda **menopozal hormon tedavisi ve gebelikten korunmadır**.

Antiestrojenler **hormona yanıt veren meme kanseri ve infertilite** tedavisinde kullanılır. Dokuya seçici agonist ya da antagonist etkinlikleri olan seçici estrojen reseptör modölatörleri (SERM'ler) meme kanseri ve osteoporozun önlenmesinde fayda sağlar. Antiprojestinlerin başlıca kullanımını ise **tıbbi abortus** oluŐturmaktır.

# **ESTROJENLER (ÖSTROJENLER)**

# ESTROJENLER

- $17\beta$ -3-estradiol en güçlü estrojendir ve bunu **estron** ve **estriol** takip eder. Steroid yapıda estrojenler; **aromataz (CYP19)** tarafından katalizlenen bir tepkime ile androstenedion ya da testosterondan köken alır.
- Plasenta, adrenal korteks, testislerde ve başta yağ dokusu olmak üzere karaciğer, böbrek, akciğer, cilt, beyin, çizgili kas dokusu gibi birçok yerde estrojen sentezi yapılmaktadır.



Görselin kaynağı: DOI:[10.11613/BM.2014.035](https://doi.org/10.11613/BM.2014.035)

# ESTROJENLER

- **Menopoz öncesi** dönemdeki kadınlarda dolaşımdaki estrojenin ana kaynağı **overlerdir** ve salgılanan ana ürün **estradioldür**.
- **Menopoz sonrası** dönemdeki kadınlarda ise dolaşımdaki estrojenin ana kaynağı **yağ dokusu stromasıdır**; burada estron, adrenaller tarafından salgılanan **dehidroepiandrosterondan** sentezlenmektedir.
- **Erkeklerde**, estrojenler **testisler** tarafından üretilir ancak dolaşımdaki estrojenin büyük kısmının kaynağı, C19 steroidlerin (androstenedion ve dehidroepiandrosteron gibi) aromatisasyonu ile gerçekleştirilen **gonad-dışı üretimdir**. Androjenlerin aromatisasyonu ile estrojenlerin lokal olarak üretimi, meme kanseri gibi bazı hastalıkların gelişmesinde nedensel ya da destekleyici bir rol oynayabilir. Estrojenler aynı zamanda santral sinir sistemi ve diğer dokularda, aromataz tarafından androjenlerden de üretilebilir ve üretim yeri yakınında lokal etkiler gösterebilirler (örneğin kemik mineral yoğunluğunu etkilerler).
- **Gebelik** sırasında insan idrarı, doğal estrojenler açısından yoğun bir kaynaktır.

# ETKİLERİ

- Estrojenler kızlarda **ergenlikteki değişikliklerden ve sekonder cinsiyet** özelliklerinden büyük oranda sorumludurlar. Ergenlik başlangıcında memelerin büyümesi estrojenin direkt etkisidir.
- Estrojenler, **vajinanın, uterusun ve fallop tüplerinin büyüme ve gelişmesini** sağlarlar ve **memenin büyümesine**, vücut hatlarının ve iskeletin **şekillenmesine** katkıda bulunurlar.
- Ergenlikte **uterusun büyümesinden** sorumludur.
- Uterus düz kaslarında **proliferasyon** olur.
- Ergenlik sırasında vulvanın dış dudaklarında ve pubiste **kıllanmaya** sebep olur.

Kadınlardaki cinsel gelişimde androjenler de sekonder rol oynayabilirler. Estrojenler erkeklerde de önemli gelişimsel roller üstlenir. Erkek çocuklarda, estrojen eksikliği ergenlik dönemindeki büyüme atağını azaltarak iskeletin olgunlaşmasını ve epifizin kapanmasını geciktirir, böylece lineer büyüme erişkinlikte de devam eder. Erkeklerde estrojen eksikliği, gonadotropinlerin artmasına, makroorşidizme ve artmış testosteron düzeylerine neden olur ve bazı bireylerde karbohidrat, lipit metabolizması ve fertilitiyi etkileyebilir.

# ETKİLERİ

- Uzun kemiklerin ergenlikteki **büyüme atağına** ve **epifizin kapanmasına** neden olurlar.
- Koltuk altı ve kasık bölgesinde kılınma, genital bölgenin pigmentasyonu ve meme başlarında ve areolada gebeliğin ilk üç ayından sonra oluşan bölgesel pigmentasyona yol açarlar.
- Cilt altı yağ dokusunun dağılımını düzenler; buna bağlı olarak kadınlarda kalçalarda, uyluklarda ve memelerde **yağ toplanmasını** artırır.
- Cildin **ince kalmasına** yol açarlar. Bu nedenle kadınların cildi erkeklere göre daha incedir.
- Kadınlara özgü genel davranış kalıbından ve libidodan sorumludurlar (Libidonun oluşmasında testosteronun da katkısı vardır).

# ETKİLERİ

- Estrojenler çok sayıda dokuyu etkilemektedirler. Kemik, damar endoteli, karaciğer, MSS, immün sistemi, Gİ kanal ve kalp, üreme organları dışındaki pek çok doku, estrojen reseptörlerini düşük düzeylerde eksprese eder.
- Uzun süreli estrojen uygulaması, azalmış plazma renin, anjiyotensin-dönüştürücü enzim ve endotelin-1 düzeyleri ile ilişkilidir; AngII için AT<sub>1</sub> reseptör ekspresyonu azalır. Estrojenin damar duvarı üzerine etkileri nitrik oksit ve prostasiklin üretimindeki artışı içerir. Tüm bu değişimler **damar genişlemesini teşvik eder ve aterogenezi geciktirir.**
- Böbrek tubuluslarında **sodyum ve su reabsorpsiyonunu artırır**; ödem oluşur. Bu etki androjenlerden daha zayıftır.



# ETKİLERİ

- Estrojenler pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX, X ve XII'de **artışa** neden olurlar ve antikoagülan faktörler protein C, protein S ve antitrombin III'ü **azaltırlar**. Fibrinolitik yollar etkilenir. Yalnız estrojen ya da estrojen-projestin kombinasyonu ile tedavi edilen çok sayıda kadında, fibrinolizdeki eş zamanlı bir artışla beraber, plazminojen aktivatörü inhibitörü-1 (PAI-1) proteininin düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir.
- Böylece, estrojenler hem koagülasyon hem de fibrinolitik yolları artırır ve bu iki zıt yönlü etkinlik arasındaki **dengesizlik** olumsuz etkilere yol açabilir.

Yüksek dozda estrojenle yapılan uzun süreli tedavide tedavinin ilk yılında **tromboembolizm** oluşabilir. Özellikle hastanın yatkınlığı ya da önceden geçirme öyküsü varsa dikkatli olunmalıdır.

# ETKİLERİ

- Estrojenler serum trigliseritlerini hafifçe yükseltirken toplam serum kolesterol düzeylerini de hafifçe azaltırlar. **HDL düzeylerini artırıp, LDL ve lipoprotein-A (LPA) düzeylerini azaltırlar.**
- Protein sentezini **artırırlar** ve anabolik etki gösterirler. Anabolik etkinlik androjenler kadar güçlü değildir.
- Antiinsülinik etki gösterirler ve glikoz ütilizasyonunu inhibe ederler. Diyabetik hastada insüline duyarlılık azalır.
- Damar endotelinde nitrik oksit (NO) sentezini artırırırlar ve akut vazodilatasyon yaparlar.
- Fizyolojik dozda ya da düşük farmakolojik dozlarda kullanıldığında ateroskleroz gelişimini yavaşlatırlar.

# ETKİLERİ

- Estrojenler **kemik kütlelerini artırır**. Kemik osteoklastların rezorptif etkisi ve osteoblastların kemik oluşturuıcı etkisi ile dinamik olarak yeniden şekillenir. Estrojenler doğrudan osteoblastları düzenler; apoptozu inhibe ederek **osteosit yaşam süresini artırır**. Estrojenlerin başlıca etkisi **osteoklastların sayısını ve etkinliğini azaltmaktır**.
- Estrojenler, kolesterol salgılanmasını **artırarak** ve safra asidi salgılanmasını **azaltarak**, safranin bileşimini değiştirirler. Bu durum, safranin kolesterol ile doygunluğunun artmasına yol açar ve estrojen almakta olan bazı kadınlarda **safra taşı** oluşma ihtimalini artırır.
- Genellikle, estrojenler kortizol bağlayıcı globülin, tiroksin bağlayıcı globülin ve hem androjenleri hem de estrojenleri bağlayan seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG)'in plazma düzeylerini **artırırlar**.

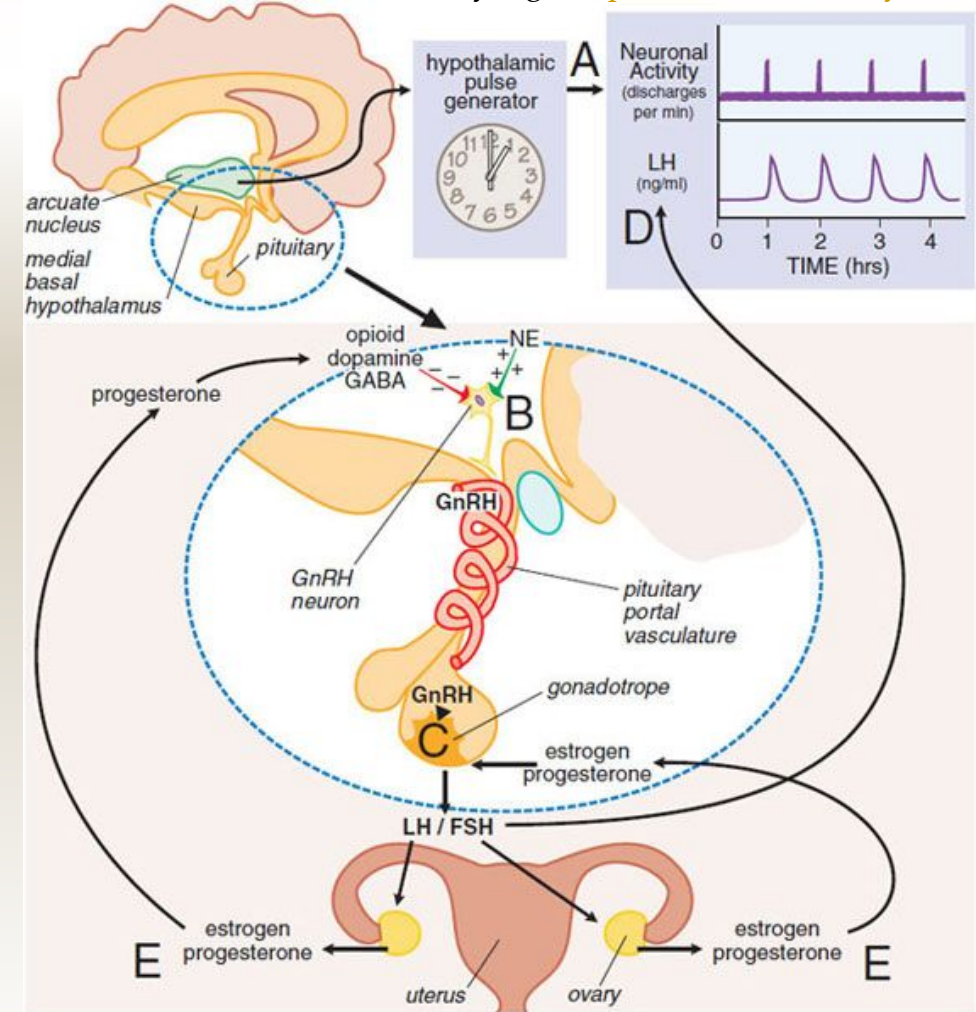
# ETKİLERİ

- Vulva ve meme başları ve çevresinde **hiperpigmentasyona** neden olurlar. Gebelerde yüzde görülen hiperpigmentasyon estrojen salgılanmasının artışıdır.
- Erişkin erkeklerde yeterli süre estrojen verilmesi **testislerde atrofi** yapar ve spermatogenez ve testosteron salgılanması durur, libido kaybolur; **impotens** görülür.
- Aşırı derecede estrojen salgılanması veya dışarıdan estrojenik ilaç verilmesi sonucu hipotalamustan GnRH salgılanması ve hipofizden gonadotropinlerin salgılanması **baskılanmaktadır**.

# Menstruel Döngü Kontrolü

- **Hipotalamus, hipofiz ve overleri** içeren bir nöroendokrin kontrol sistemi menstruel döngüyü kontrol eder.
- GnRH, hipofizer gonadotropinler üzerindeki reseptörleri aracılığı ile luteinleyici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salıverilmesine neden olur. Menstrüel döngünün farklı evrelerinde değişkenlik gösteren GnRH atımlarının sıklığı, FSH ve LH'nin sentezini kontrol eder.
- Gonadotropinler (LH ve FSH) overde foliküllerin büyüme ve olgunlaşmaları ile hipofiz ve hipotalamus üzerine feedback düzenlemesi gösteren estrojen ve progesteronun overler tarafından üretimini düzenler. GnRH salıverilmesi aralıklı olduğu için, LH ve FSH salgılanması da pulsatıldır.
- Progesteron başta olmak üzere over steroidleri GnRH salıverilmesinin sıklığını düzenler. Ergenlik döneminde atım jeneratörü etkinleştirilir, hipofiz ve over hormonlarının döngüsel profillerini oluşturur.

Görselin kaynağı: <https://basicmedicalkey.com/>

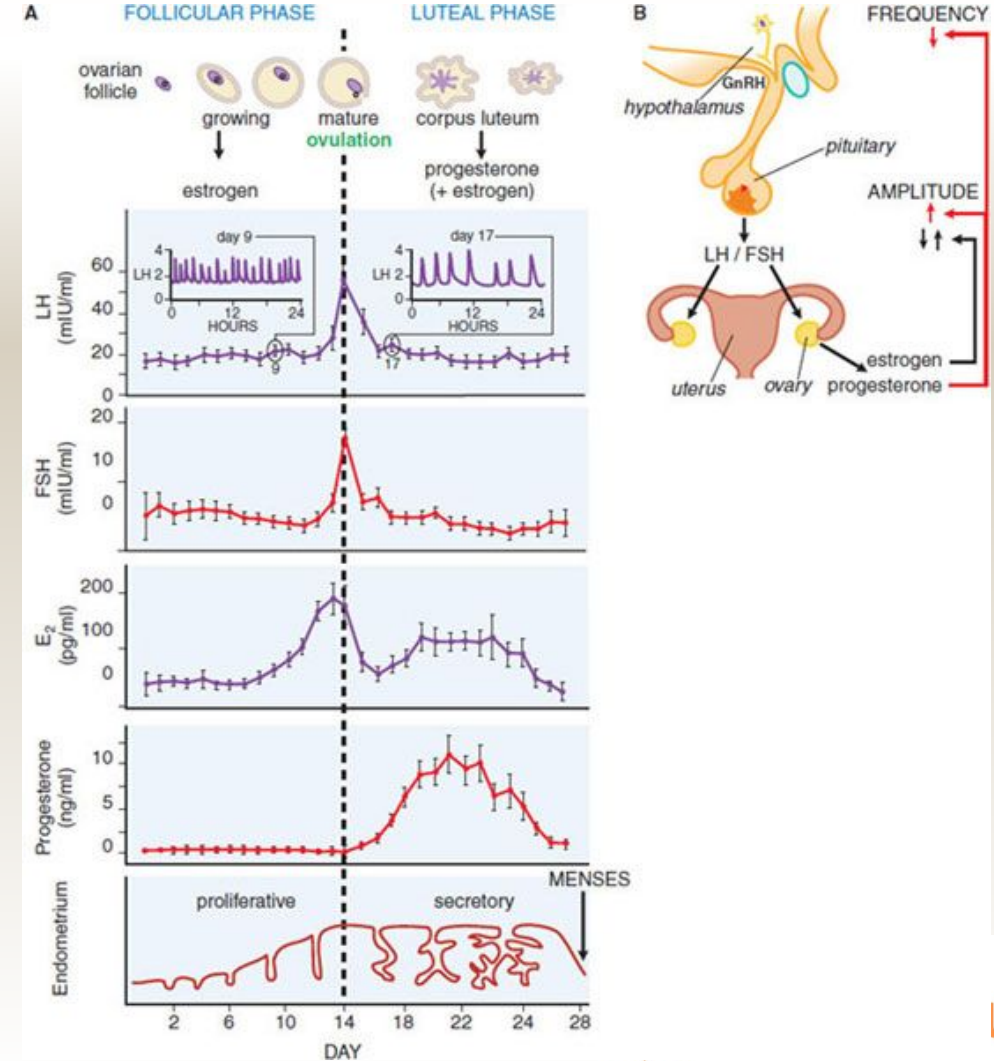




# Menstruel Döngü Kontrolü

- **Menstruel döngünün erken foliküler evresinde:** Atım jeneratörü yaklaşık 1 saat sıklıkta, GnRH salgılanması ile uyumlu sinirsel etkinlik atımları üretir; bunlar hipofizer gonadotropilerden eş zamanlı biçimde pulsatil olarak LH ve FSH salıverilmesine sebep olur ve özellikle FSH, graf folikülün olgunlaşmasına ve estrogen salgılamasına neden olur. Bu sırada, estrogenlerin hipofiz üzerine etkileri inhibitördür ve hipofizden salıverilen LH ve FSH miktarında azalmaya neden olur, böylece gonadotropin düzeyleri aşamalı olarak düşer.
- Estrojenler esasen gonadotropin atımlarının genliğini kontrol edebilmek için hipofiz üzerine etki ederler ve hipotalamustan salgılanan GnRH atımlarının genliğine de katkı sunabilirler. Over tarafından üretilen inhibin ise serum FSH düzeyini seçici olarak azaltarak negatif feedback yapar.

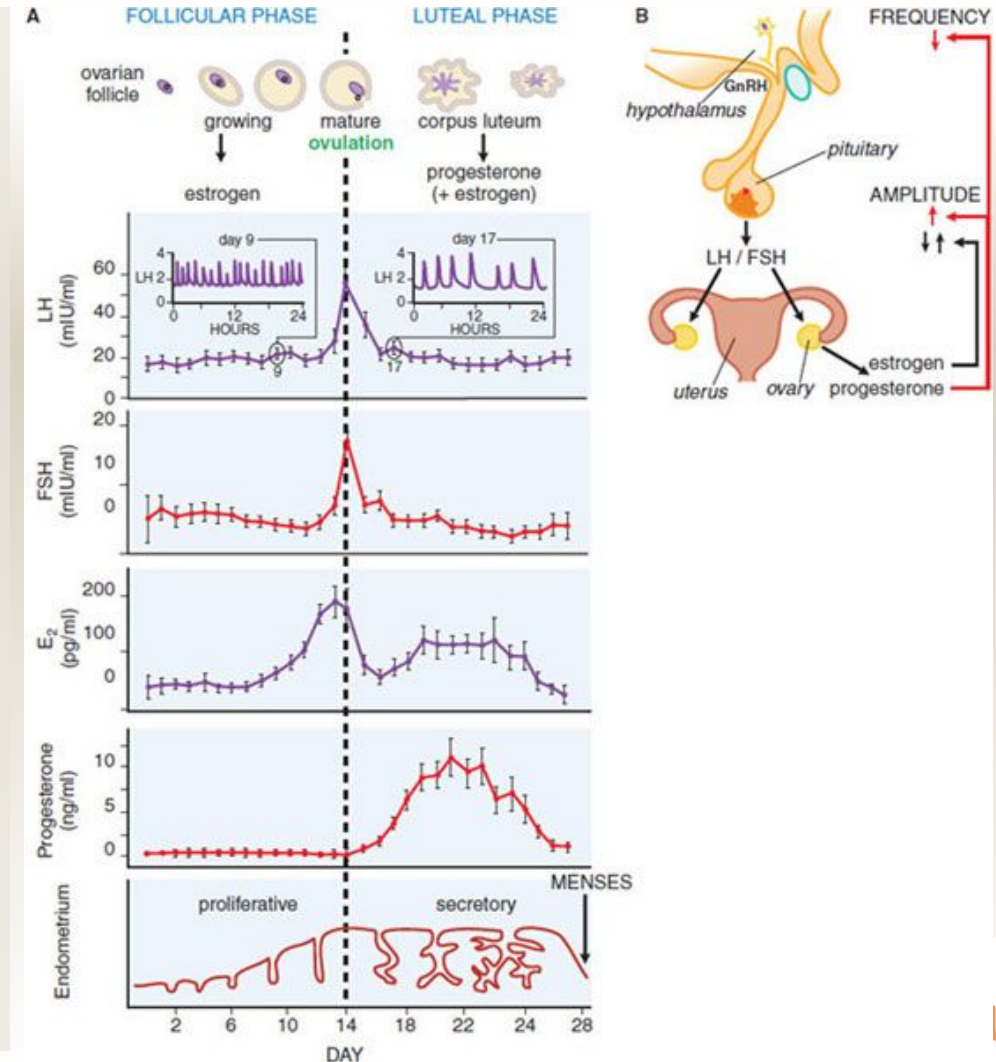
Görselin kaynağı: <https://basicmedicalkey.com/>



# Menstruel Döngü Kontrolü

- Menstrüel döngü ortasında, serumdaki estradiol 36 saat boyunca eşik değerin üzerine çıkar ve böylece hipofiz üzerine kısa süreli bir pozitif feedback etkisi yaparak ovülasyon öncesi LH ve FSH artışını tetikler. Bu etki öncelikle hipofizin GnRH'ya yanıt verişindeki değişikliği de kapsar. Progesteron döngü ortası LH artışına katkı sağlayabilir. Gonadotropinlerdeki döngü ortası dalgalanma, 1-2 gün içerisinde folikül yırtılmasını ve **yumurtlamayı** uyarır. Yırtılmış folikül daha sonra korpus luteuma doğru gelişir ve korpus luteum da döngünün ikinci yarısında LH etkisi altında büyük miktarlarda progesteron ve daha az oranda estrogen üretir.
- **Eğer gebelik oluşmamışsa**, korpus luteum işlevini yitirir, steroid düzeyleri düşer ve menstrüasyon olur. Steroid düzeyleri düşünce, atım jeneratörü ateşleme dizinine tekrar döner, ardından tüm sistem sıfırlanır ve yeni bir over döngüsü başlar.

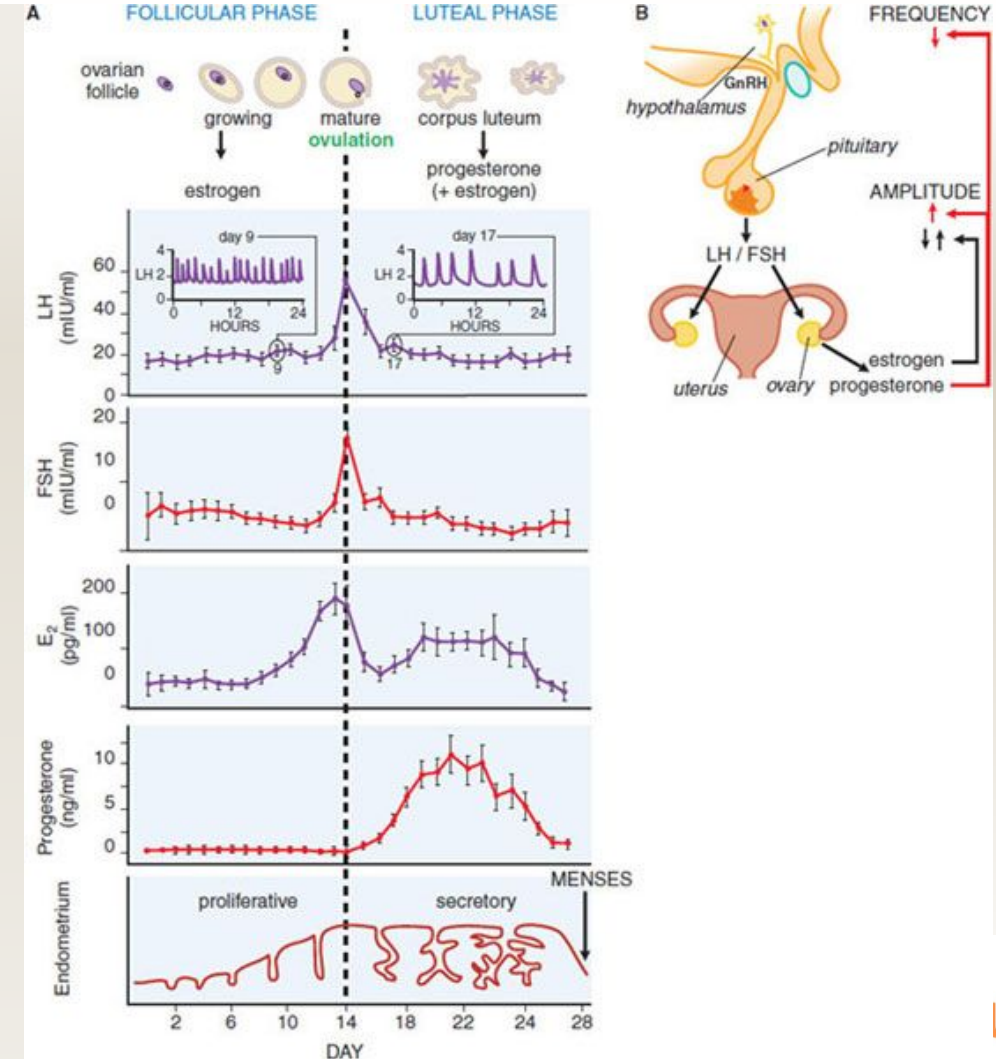
Görselin kaynağı: <https://basicmedicalkey.com/>



# Menstruel Döngü Kontrolü

- Döngünün foliküler evresinde, estrojenler gonadotropin saliverilmesini inhibe ederler ancak sonrasında, saliverilen miktarı artıran kısa bir döngü ortası uyarıcı etkileri vardır ve LH artışına sebep olurlar. Progesteron hipotalamusa etki ederek LH saliverilme sıklığının baskın kontrolünü de gerçekleştirir. Büyük ölçüde GnRH nöronları ile sinaps yapan inhibitör progesteron reseptörleri içeren opioid nöronlar aracılığı ile olduğu düşünülen bir etkiyle hipotalamik atım jeneratörünün ateşleme hızını azaltır.
- Progesteron, estrojenlerin inhibitör etkilerine karşı olacak biçimde hipofiz üzerine doğrudan bir etki ile saliverilen LH miktarını artırır. Bu steroid feedback etkileri, hipotalamik GnRH atım jeneratörünün içsel etkinliği ile birlikte, döngünün foliküler evresinde görece sık, küçük genlikli LH atımlarına, luteal evrede ise daha az sıklıkta ancak büyük genlikli atımlara neden olur.

Görselin kaynağı: <https://basicmedicalkey.com/>





# Menstruel Döngü Kontrolü

- Overler tarafından estrojen ve progesteron üretimindeki döngüsel değişiklikler **fallop tüpleri, uterus, serviks ve vajinadaki** eşlenik olayları düzenler. Fizyolojik olarak bu değişiklikler, **uterusu implantasyona hazırlar** ve bu dokulardaki olayların doğru zamanlanma ile gerçekleşmesi gebelik için gereklidir. **Eğer gebelik oluşmazsa, endometriyum menstrüel kanama şeklinde dökülür.**
- Menstruasyon, menstruel döngünün başlangıcına işaret eder. Döngünün foliküler evresinde, estrojen hücre çoğalması ve farklılaşmayı uyararak endometriyumu yeniden yapılandırmaya başlar. Endometriyumda ve diğer dokularda estrojene verilen önemli bir cevap, döngünün ikinci yarısı boyunca hücrelerin progesterona yanıt vermesini sağlayacak progesteron reseptörünün indüklenmesidir.

# Menstruel Döngü Kontrolü

- Döngünün luteal evresinde, artmış progesteron farklılaşmayı uyararak estrogenlerin endometriyum üzerine proliferatif etkisini sınırlar. Başlıca etkiler, blastokist implantasyonu için önemli epitel salgılarının uyarılmasını ve endometriyum kan damarlarının bu dönemde görülen karakteristik büyümesini içermektedir.
- Progesteron, **implantasyona ve uterustaki implantasyon yerinde gerçekleşecek değişikliklere hazırlık** açısından oldukça önemlidir. Endometriyum epitel hücrelerinin blastokist implantasyonuna açık olduğu, endometriyum döngüsünün 19-24. günlerini kapsayan dar bir implantasyon penceresi bulunur. Eğer implantasyon olursa, başlangıçta trofoblastlar tarafından, daha sonra plasenta tarafından üretilen insan koryonik gonadotropini (hCG), gebeliğin erken evreleri boyunca steroid hormon sentezini sürdürmek için korpus luteumun LH reseptörleri ile etkileşir ve daha sonra plasenta, estrogen ve progesteron sentezinin başlıca yeri haline gelir.

# Estrojen Reseptörleri

- Estrojen Reseptörü –1: ER  $\alpha$
- Estrojen Reseptörü –2: ER  $\beta$
- ER $\alpha$  yoğun olarak kadın üreme kanalında; özellikle uterus, vajina ve overlerde ve aynı zamanda meme bezinde, hipotalamusta, endotelde ve damar düz kas hücrelerinde eksprese edilir.
- ER $\beta$  en fazla prostat ve overlerde, daha az olarak ise akciğer, beyin, kemik ve damarlarda eksprese edilir.
- ER $\alpha$ 'nın büyümenin düzenlenmesinden sorumlu baskın reseptör olduğuna inanılmakla beraber, ER'nin her iki biçimi de meme kanserinde eksprese edilir.

# Etki Mekanizması

- Estrojen, plazma zarından pasif difüzyon ile hücreye girdikten sonra çekirdekteki bir ER'ye bağlanır. Çekirdekte ER ısı-şoku proteini 90 (HSP90)'a bağlı etkisiz bir monomer olarak bulunur ve estrojeni bağlayınca ER yapısındaki bir değişiklik ısı-şoku proteinlerini ayırır ve reseptör dimerizasyonuna neden olur; bu da reseptörün DNA'ya bağlanma afinitesini ve hızını artırır.
- ER $\alpha$  veya ER $\beta$  homodimerleri ve ER $\alpha$ /ER $\beta$  heterodimerleri reseptör tamamlayıcısına bağımlı olarak belli bir hücrede üretilebilir, ER dimeri, tipik olarak hedef genlerin körükleyici bölgesinde yerleşim gösteren estrojen yanıt elemanlarına bağlanır.
- ER/DNA kompleksi, hedef genlerin körükleyici bölgesine bir koaktivatör kaskadının ve diğer proteinlerin toplanmasını sağlar. Genel transkripsiyon aparatını oluşturan proteinlerin birleşmesine ve transkripsiyonu başlatmasına izin verir.

# Farmakokinetik

- **Oral, parenteral, transdermal ya da lokal** uygulama için çeşitli estrogenler mevcuttur. Estrojenler **lipofilik** olduğu için uygun preparatlar ile emilim genellikle iyidir. Estradiolün sulu ya da yağ bazlı esterleri ayda ya da haftada 1 im enjeksiyon uygulaması vardır. Konjüge estrogenlerin iv ya da im uygulaması mevcuttur. İm enjeksiyon için mevcut preparatlar arasında, estradiol valerat ya da tek bir im enjeksiyonun ardından birkaç hafta içinde emilebilen estradiol sipionat gibi bileşikler bulunur.
- **Oral uygulama yaygındır** ve estradiol, konjüge estrogenler, estron esterleri ve diğer estrogenler ile etinilestradiol (bir projestin ile kombinasyon halinde) oral yolla kullanılabilir.
- Yaygın olarak kullanılan diğer oral preparatlar, esasen estron, ekuilin ve diğer doğal bileşiklerin sülfat esterleri olan konjüge at estrogenlerini veya bitkisel kökenli kaynaklardan hazırlanan sentetik konjüge estrogenlerin karışımlarını içermektedir.

# Farmakokinetik

- Haftada 1-2 kez değiştirilen **transdermal yamalar** deri üzerinden sürekli biçimde estradiol iletimi sağlar. Estradiolün transdermal yama yoluyla kullanımını hormonun **yavaş ve sürekli olarak salıverilmesine** imkan verir, sistemik dağılım ve oral dozlamdan **daha sabit kan düzeyleri** oluşturur. Transdermal yol, oral uygulamadan sonra ilacın portal dolaşımdaki yüksek düzeylerine yol açmaz ve böylece estrojenlerin karaciğer üzerindeki etkilerini de en aza indirir.
- Vajinaya veya deriye **topikal yolla** uygulanabilen preparatlar vardır. Bir projestin ile kombine estrojen preparatları da mevcuttur. Estradiol ayrıca topikal bir emülsiyon veya bir jel olarak da mevcuttur. Vajinaya topikal uygulama için estradiol preparatları ve konjuge estrojen kremleri de mevcuttur. Vajinal kullanım için, estradiolün yavaş salıverilmesini sağlayan 3 aylık vajinal halka ve tabletler de vardır.



# Farmakokinetik

- Estradiol, etinil estradiol ve diğer estrogenler **plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar**. Estradiol ve diğer doğal estrogenler başlıca SHBG'ye bağlanırlar. (Etinil estradiol SHBG'ye değil, büyük oranda serum albüminine bağlanır.)
- Boyutları ve lipofilik oluşu nedeniyle, serbest estrogenler **hızlı ve yaygın dağılım** gösterirler. Estrogenler, dakikalarla ölçülen bir plazma yarılanma ömrü ile **hızlı karaciğer biyotransformasyonuna** uğrarlar. Estrogenler ayrıca karaciğerde sülfat ve glukronr konjgasyonu, konjugatların bağırsağa safrayla salgılanması ve bağırsaklarda hidrolizin ardından geri emilim yollarıyla enterohepatik dolanıma da uğrarlar.
- Estradiol öncelikle 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz tarafından estrona dönüştürülür, bu ise 16 $\alpha$ -hidroksilasyon ve 17-keto redüksiyon tarafından idrardaki başlıca metabolit olan estriole dönüştürülür; idrarda çok sayıda sülfat ve glukronr konjugatları da gözlenir. Etinil estradiol, azalmış hepatik metabolizmasından dolayı, 13-27 saatlik yarılanma ömrü ile estradiolden daha yavaş bir şekilde plazmadan atılır.

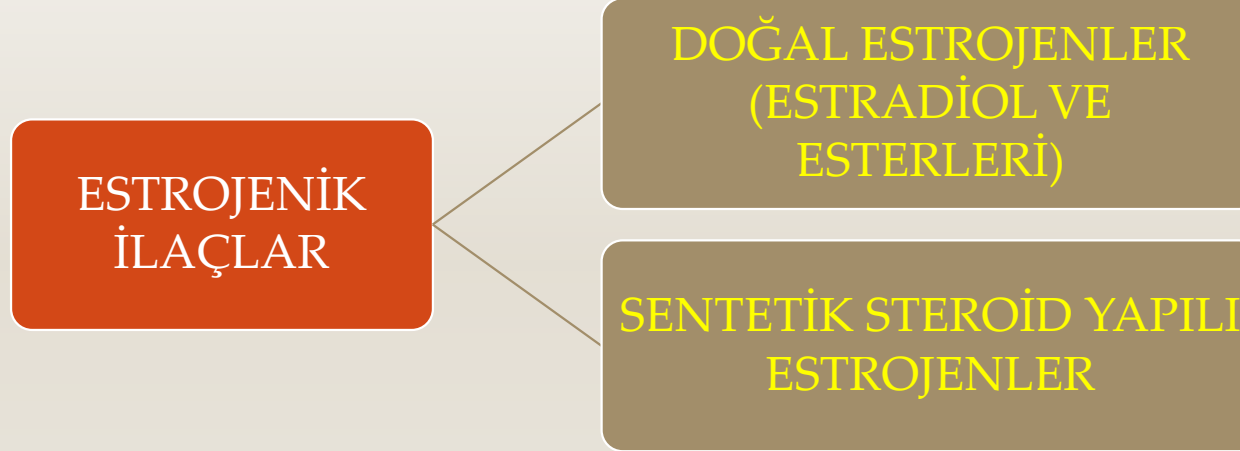
# Farmakokinetik

- Birçok ilaç, çevresel ajanlar (sigara dumanı gibi) ve nutrasötikler (sarı kantaron gibi) estrojenleri metabolize eden çeşitli enzimlerin indükleyicileri ya da inhibitörleri olarak etkiler ve dolayısıyla estrojenlerin eliminasyonunu değiştirme potansiyeline sahiptirler. Bu faktörler, hem menopozal hormon tedavisi hem de gebelikten korunma için kullanılan estrojenlerin azaltılmış dozları ile de etkisini göstermektedir.
- Pek çok gıda maddesi ve çoğunlukla soyadan elde edilen bitkisel kaynaklı ürünler reçetesiz olarak mevcuttur ve sıklıkla da tanımlanmış estrojenik etkinliğe sahip bileşiklere benzer yarar sağlayan ürünler olarak tanıtılmakta ve pazarlanmaktadır. Bu ürünler genistein gibi flavonoidler içerebilirler, bunlar laboratuvar testlerinde genellikle estradiolününe göre çok daha az da olsa yine de estrojenik etkinlik gösterirler.



# ESTROJENİK İLAÇLAR

- İki gruba ayrılır.



- Doğal estrogenik ilaçlar oral alındıklarında mide-bağırsak kanalından absorbe edildikten sonra karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar; **biyoyararlanımları düşüktür**. Bu nedenle yüksek miktarda verilmeleri durumu hariç oral kullanılmazlar.
- Sentetik estrogenik ilaçlar ise **oral yoldan kullanılabilirler**.

# ESTROJENİK İLAÇLAR

---

## DOĞAL ESTROJENİK İLAÇLAR

### ESTRADIOL

Sulu steril süspansiyonu im kullanılır. Etkisi kısa sürer; her gün enjeksiyon yapılır. Oral yoldan biyoyararlanım düşük olduğu için oral olarak parenteral dozun 10 katı vermek gerekir. TTS formu vardır, haftada 1 uygulanır.

### ESTRADIOL VALERAT

2 haftada bir enjeksiyon yapılır. Oral yoldan da kullanımı vardır.

### ESTRADIOL SİPİONAT

3-4 haftada bir enjeksiyon yapılır.

### ESTRADIOL DİPROPIYONAT

Haftada 1 enjeksiyon yapılır

# ESTROJENİK İLAÇLAR

---

## DOĞAL ESTROJENİK İLAÇLAR

### ESTRADIOL BENZOAT

En kısa etki süreli esterdir. Günaşırı im enjeksiyon yapılır.

---

### KONJUGE ESTROJEN KARIŞIMI

%50-60 sodyum estron sülfat ve %20-35 sodyum ekvilin sülfat (atlara özgüdür, diğer estrojenleri de içerir) bulunur. Konjuge estrojenler karaciğerden geçerken fazla yıkılmazlar; oral yolla kullanılabilirler. İm, iv, lokal kullanımı da vardır.

---

### EPİMESTROL VE PROMESTRIEN

Estradiol türevleridir. Oral ya da vajinal krem olarak kullanılırlar.

---

# ESTROJENİK İLAÇLAR

---

## SENTETİK STEROİD ESTROJENLER

### ETİNİLESTRADİOL

Oral kullanılan estrogenler arasında en etkili olandır. Oral biyoyararlanım yaklaşık %40'tır. Karaciğerde hızlı yıkılmadığından etkisi uzun sürelidir; günde tek doz kullanılır.

### MESTRANOL

Etinilestradiol türevidir. Vücutta etinilestradiole dönüşerek etki gösterir.

### TİBOLON

Estrojenik parsiyel agonisttir. Zayıf proestojenik ve zayıf androjenik etki gösterir.

# ESTROJENİK İLAÇLAR

## KOMBİNE ESTROJEN VE PROJESTİN PREPARATLAR

3 türü vardır:

- **Oral kontraseptif** olarak,
- **Hormon replasman tedavisi (HRT)** olarak kullanılanlar ve
- **Bunlar dışında** kullanılanlar; bunlar endometriyozis, hipermenore, amenore gibi diğer jinekolojik endikasyonlarda kullanılırlar.

# ESTROJENİK İLAÇLAR

## FİTOESTROJENLER

- Besinler içinde alınan **bitkisel kaynaklı** doğal estrojenlerdir.
- Kekik, meyan kökü, şerbetçi otu, kızıl yonca, maydanoz, sarımsak, soya, pirinç, buğday, kahve, keten tohumu, hurma, nar, vişne, kiraz gibi birçok besin içerisinde fitoestrogenler bulunmaktadır.
- Doğal estrojenler gibi lipofilik değil **hidrofilik** maddelerdir; hızlı yıkıma uğrarlar ve depo edilmezler.

# ESTROJENİK İLAÇLAR

Oral estrojenik ilaçların uzun süre kullanılması gereken durumlarda bir projestinle kombine olarak ve devamlı değil, **siklik; periyodik** olarak kullanılırlar.

Örnek bir siklik uygulama programı: Her ay 21 gün estrojen uygulanır ve ayın kalan kısmında ilaç kesilir (25 güne kadar çıkarılabilir). Estrojen kesildikten sonra 1 hafta içinde menstruasyona benzer şekilde kanama ile endometriyum atılır (kesilme kanaması). Ertesi ay yeniden başlanır. Projestin estrojen ile beraber 21 gün boyunca kombine edileceği gibi sadece ayın son yarısında da kombine edilebilir. **Birlikte projestin uygulaması endometriyum hiperplazisini önler ve kesilme kanamasının düzenli olmasını sağlar.**

# ENDİKASYONLARI

- Estrojenler çeşitli endikasyonlarda aşağıda amaçlarla kullanılırlar.

✓ Endojen estrojenlerin etkisini taklit etmek veya pekiştirmek

✓ Overlerin gelişim bozukluklarında veya postmenopozal kadınlardaki gibi eksilmiş hormonu yerine koyma (replasman tedavisi)

✓ Disfonksiyonel kanamalardaki gibi estrojen/projesteron dengesizliğini düzeltmek

✓ Hirsutizm ve endometriyozis gibi anormal bir süreci baskılayarak düzeltmek

✓ Gebeliği önlemek (hormonal kontrasepsiyon)



# ENDİKASYONLARI

1. Menopozal ve postmenopozal bozukluklara karşı hormon replasman tedavisi (HRT)
2. Oral kontrasepsiyon
3. Amenore
4. Dismenore
5. Kız çocuklarda anormal büyüme
6. Hirsutizm
7. Disfonksiyonel uterus kanamaları ve diğer kanamalar
8. Primer hiperparatiroidizm tedavisi

# 1. Menopozal Ve Postmenopozal Bozukluklara Karşı Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

- Menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda estrojen tedavisinin tanımlanmış yararları şunlardır: **Vazomotor belirtileri düzeltmesi, kemik kırıklarını ve ürogenital atrofiyi önlemesi.**
- **Vazomotor Belirtiler:** Menopozda over işlevindeki azalma çoğu kadında vazomotor belirtiler ile ilgilidir. Karakteristik sıcak basmaları üşüme hissi, uygunsuz terleme ve paresteziler ile dönüşümlü olabilir. Estrojen ile tedavi en verimli farmakoterapidir. Medroksiprojesteron asetat vazomotor belirtilerde biraz rahatlama sağlayabilir;  $\alpha_2$  adrenerjik agonist klonidin bazı kadınlarda, olasılıkla cilt damarlarına kan akışını düzenleyen SSS çıktısını engelleyerek vazomotor belirtileri azaltır. Birçok kadında, sıcak basmaları birkaç yıl içinde azalır; bu nedenle estrojenin dozu ve kullanım süresi rahatlamaı sağlamaya yetecek kadar en düşük düzeyde olmalıdır.

# 1. Menopozal Ve Postmenopozal Bozukluklara Karşı Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

- **Osteoporoz:** Osteoporoz kemik kütlesinin kaybı ile ilişkili bir iskelet bozukluğudur ve sonuç olarak kemiklerde incelme ve zayıflama ile birlikte kırık sıklığı artışı olur. Osteoporoz, estrogen tedavisi için bir endikasyondur. Önceden osteoporoz öyküsü olmayan kadınlarda kırıkların çoğu menopoz sonrasında meydana gelir ve bu tür kadınlarda kırıkların önlenmesinde en etkili ajanlar estrojenlerdir. Estrojenler, öncelikle kemik rezorpsiyonunu azaltmak üzere görev yapar ve estrojenler kemik kaybını geri çevirmekten çok önlemede daha başarılıdırlar ve önemli kemik kaybı oluşmadan önce tedaviye başlanmış olması durumunda en etkilidirler. En fazla yararı sağlamak için sürekli kullanıma gerek vardır; tedavi kesildiğinde kemik kaybı yeniden başlar. Yeterli  $Ca^{2+}$  ve D vitamini alımı ile birlikte uygun bir beslenme ve yer çekimine karşı egzersizler estrogen tedavisinin etkisi artırır. Bisfosfonatlar da tedavide değerlendirilir.

# 1. Menopozal Ve Postmenopozal Bozukluklara Karşı Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

- **Vajinal Kuruluk ve Ürogenita/ Atrofi:** Vajina ya da mesanede döşeyici dokunun kaybı, menopoz sonrası dönemdeki birçok kadında vajinal kuruluk ve kaşıntı, ağrılı cinsel ilişki, genital bölge dokularında şişlik, ağrılı idrar yapma, sık ve acil idrar yapma isteği, ani ve beklenmedik idrar kaçırma gibi birçok belirtiyeye yol açar. Vulva ve vajina atrofisinin hafifletilmesi için lokal olarak bir vajinal krem, vajinal halka ya da tablet uygulanabilir.
- **Kardiyovasküler Hastalık:** Kardiyovasküler hastalık sıklığı menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda daha azdır, menopozdan sonra ise hızla artar; menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda estrojen kullanımı ile kardiyovasküler hastalıkta azalma arasında bir ilişkili vardır. Estrojenler olumlu bir lipoprotein profili sağlarlar ve damar genişlemesini teşvik ederler, damar zedelenmesine verilen yanıtı inhibe ederler ve ateroskleroza azaltırlar. Ancak, estrojenler aynı zamanda koagülasyonu ve tromboembolik olayları da kolaylaştırırlar. Randomize prospektif çalışmalar beklenmedik bir şekilde, konjuge estrojenler ve bir projestin ile tedavi edilen yaşlı postmenopozal kadınlarda kalp hastalığı ve inme sıklığının, eğilim zamanla tersine dönse de, başlangıçta yüksek olduğunu göstermiştir; daha genç kadınlarda ise kombine estrojen-projestin tedavisi kalp krizlerinde azalma ile ilişkilidir.

# 1. Menopozal Ve Postmenopozal Bozukluklara Karşı Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

## TEDAVİ

- Estrojene ek olarak bir projestin içeren hormon yerine koyma (replasman) tedavisinin (HRT) kullanımı, estrojenle ilişkili endometrial hiperplaziyi sınırlar. Eğer endikasyon varsa, uterusu olan kadınlar için postmenopozal HRT hem bir estrojen hem de projestin içermelidir.
- Histerektomi geçirmiş kadınlarda endometriyal karsinom riski olmayacağından, tek başına estrojen, projestinlerin muhtemel zararlı etkilerini önler. Estrojenlerle menopozal hormon tedavisi, uygun tedavi hedefine ulaşabilmeye yetecek en düşük dozda ve en kısa süreyle uygulanmalıdır.

# 1. Menopozal Ve Postmenopozal Bozukluklara Karşı Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

## TEDAVİ

- Menopozal hormon rejimlerinde en yaygın olarak konjuge estrojenler ve medroksiprojesteron asetat (MPA) kullanılmaktadır, estrojen olarak estradiol, estron ve estriol de kullanılmakta ve noretindron, norgestimat, levonorgestrel, noretisteron ve projesteron da yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli sürekli veya döngüsel menopozal hormon rejimleri uygulanmaktadır (Döngüsel rejim türünde ilaçsız günler vardır.) Döngüsel bir rejimin bir örneği şöyledir: 25 gün boyunca bir estrojenin uygulanması, estrojen tedavisinin son 12-14 günü boyunca MPA eklenmesi ve endometriyumun yıkılma ve dökülmesine bağlı normalde oluşan çekilme kanaması süresince 5-6 gün hormon tedavisi uygulanmayan dönemi içerir.
- Kombine estrojen ve projestinin sürekli uygulanması, düzenli ve yineleyen endometrial dökülmeye neden olmaz fakat özellikle kullanımın ilk yılında, aralıklı lekelenme ya da kanama görülebilir.



# 1. Menopozal Ve Postmenopozal Bozukluklara Karşı Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

## TEDAVİ

- Diğer rejimler, bir projestinin aralıklı olarak (3ayda 1 gibi) kullanılmasını içerir ama bu rejimlerin uzun süreli endometriyal güvenliliği kesin olarak ortaya konmalıdır. Günlük bir sabit doz olarak verilen konjuge estrojenler +MPA ve 28 gün boyunca verilen konjuge estrojenler+14 gün boyunca verilen MPA yaygın kullanılan kombinasyon formülasyonlarıdır.
- Dozlar ve rejimler, belirtilerin kontrol edilmesine, kanama örüntülerinin hasta tarafından onaylanmasına ve/veya diğer istenmeyen tesirlere dayanarak, genellikle ampirik olarak ayarlanmaktadır.

Oral uygulama, transdermal uygulamaya göre karaciğeri, estrojenlerin yüksek derişimlerine daha fazla maruz bırakır ve SHBG'yi, diğer bağlayıcı globülinleri, anjiyotensinojeni ve olasılıkla safranin kolesterol içeriğini artırabilir. Transdermal estrojen, LDL ve HDL profillerinde daha az yararlı değişiklere (oral yol ile görülenlerin - 50%'si) sebep olduğu düşünölmektedir.

## 2. Oral Kontrasepsiyon

### ORAL KOMBİNE KONTRASEPTİFLER

- Kombine oral kontraseptifler (KOK) **hem östrojen hem de progesteron** içeren oral kontraseptiflere verilen isimdir ve ilk kez 1960'lı yıllarda üretilmiştir.
- Farklı bileşenlere ve kullanım şekillerine sahip çok sayıda KOK bulunmaktadır.
- KOK'lerin farklı içeriklere sahip olması avantaj ve yan etkilerinde farklılıklara yol açmakta ve her bir kadın için uygun KOK'nin seçilmesi gerekmektedir. KOK'lerin bir kısmı; **7 gün ara verilerek, 21 gün süreyle** kullanılmaktadır; ara dönemde hormon içermeyen plasebo veya demir preparatı içeren tabletlerin yer aldığı ara verilmeksizin kullanılan ürünler de bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak 24 tablet hormon, 4 tablet plasebo içeren ve ara verilmeksizin kullanılan ürünler verilebilir.
- Aktif hormon içeren hapların alınmadığı dönemde **çekilme (kesilme) kanaması** gerçekleşir ve bu şekilde siklik kanamalar sağlanır.



## 2. Oral Kontrasepsiyon

### ORAL KOMBİNE KONTRASEPTİFLER

- KOK'lerin uzun süreyle sürekli kullanımları da söz konusudur ama uzamış siklus oral kontraseptifler ülkemizde mevcut değildir. Bunlar **84 gün kombine düşük doz** kontraseptif kullanımını izleyen **7 günde plasebo** veya sadece etinil östradiol içeren tabletler verilerek yılda sadece 4 kez çekilme kanaması olmasını hedefleyen kombine preparatlar bazı ülkelerde kullanılmaktadır.
- KOK'ler **monofazik, bifazik, trifazik** ve **kuadrofazik** olarak sınıflandırılırlar. Monofazik KOK'lerde her bir tablette **sabit miktarda** östrojen ve sentetik progesteron bulunur.
- **Multifazik olan preparatların amacı doğal siklusu taklit etmek ve yan etkileri azaltmaktır.** Bifaziklerde sabit miktarda östrojen, siklusun 2. fazında artan miktarda sentetik progesteron bulunur. Trifazik KOK'ler ise sabit veya değişken dozda östrojen içerirken, sentetik progesteron dozu 3 eşit fazda giderek artar.

## 2. Oral Kontrasepsiyon

### ORAL KOMBİNE KONTRASEPTİFLER

#### ÖSTROJEN---ESTROJEN

- Oral kontraseptifler östrojen olarak genellikle **etinil estradiol** veya **estradiol valerat** içerirler. Zaman içinde oral kontraseptiflerde kullanılan östrojen dozları düşürülmüş ve buna bağlı olarak östrojenik yan etkiler azalmıştır.

#### PROGESTERON---PROJESTİN

- KOK'ler farklı etkinlik ve etki spektrumlarına sahip farklı sentetik progesteronları, değişik dozlarda içerirler. **Sentetik progesteronlar** **estrojenik, antiestrojenik ve antiandrojenik etkiler** oluşturabilirler.

## 2. Oral Kontrasepsiyon

### ORAL KOMBİNE KONTRASEPTİFLER

#### 1. Ovülasyonu inhibe eder.

- Esas olarak estrojen sorumludur. Projestinler de estrojenlerin inhibisyonunu artırıcı etki gösterir.
- Estrojen ve projestinler hipotalamustan GnRH salgılanmasını önlerler.

#### 2. Serviksin mukus bileşimini etkiler.

- Projestin, estrojenin serviks mukus salgısını artırıcı etkisini inhibe eder.
- Az miktarda ve koyu mukus salgılanır; bu mukus spermatozoidlerin geçişini önler.

#### 3. Endometriyumun gelişmesini engeller.

- Projestin estrojenin endometriyum üzerindeki proliferasyon yapıcı etkisini inhibe eder; salgı bezleri yeterince gelişemediği için endometriyum atrofik kalır.

#### 4. Fallop borularının motilitesini azaltır.

- Projestin, fallop borularının motilitesini azaltır; döllenmeyi engeller.

### 3. Amenore

- Amenore, 16 yaşa kadar ilk menstruasyonun olmaması veya daha önce periyodik menstruel kanaması olanlarda 6 ay veya daha uzun süredir menstruasyonun kesilmiş olmasına **amenore** denir. Genelde temel patoloji hipogonadizmdir.
- **Primer amenore**, konjenital over disgenezi (Turner sendromu) over yetersizliği durumunda ortaya çıkarken; **sekonder amenore** çocuklukta bağlayan hiç menstruasyon görmeyen, ergenlikten sonra amenore başlayan veya menstruasyon gördükten bir süre kesilen şekilde olabilir. **Sekonder amenore**, adrenal korteks hipofonksiyonu ve hiperfonksiyonu, tiroid bozuklukları, diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, beslenme bozuklukları, serviks ve vajinayla ilgili konjenital anatomik bozukluk, ağır anemi, stres gibi pek çok nedene bağlı olarak gelişebilir.
- Amenore olgularının %80'inde ovülasyon da olmaz (kronik anovülasyon).
- Polikistik over sendromunda amenoreyle beraber hirsutizm, obezite, azalmış FSH, artmış LH da görülür.

## 4. Dismenore

- Menstruasyon döneminde görülen aşırı ağrıdır. Primer veya endometriyozis olgularındaki gibi sekonder şekilde de olur.
- Primer dismenorenin nedeninin luteal dönemde progesteron etkisi altında myometriyumda aşırı miktarda prostaglandin yapılması olduğu düşünülmektedir. Kombine estrogen tedavisi ile ovülasyon ve steroidogenez inhibe edilerek dismenore önlenir. Bu amaçla kombine oral kontraseptifler kullanılabilir.
- İndometazin, diklofenak, naproksen gibi prostaglandin sentez inhibitörü antiinflamatuar ilaçlar da kullanılabilir.

## 5. Kız Çocuklarda Anormal Büyüme

- Anormal büyümede estrojenler tedavide kullanılabilir.
- Bu anormal durum hipogonadizm, gigantizm (devlik) gibi başka bozukluklara bağlı olmayan yapısal bir durumdur.
- Anormal büyüme türlerinden biri, kız çocuklarında aşırı büyümeyle beraber ergenlik gecikmesidir. 13 yaşına kadar meme gelişmesi olmamışsa ergenlik başlangıcı gecikmiş demektir. Menstruel kanama meme gelişmesi başlangıcından sonra 5 yıl içerisinde olmamışsa ergenlik gelişmesi bozuktur.
- Diğer anormal büyüme türü, ergenliğin yapısal olarak gecikmesi ile birlikte büyümenin de gecikmesidir.

## 6. Hirsutizm

- Hirsutizm, kadınlarda görülen **erkek tipi aşırı kıllanmadır.**
- Adrenal korteksin veya overlerin aşırı androjen salgılaması durumunda kadınlarda hirsutizm ve amenore görülür.
- Önce glukokortikoid tedavisi başlanır, eğer düzelmezse estrogen tedavisine başlanır. Depo projestin veya kombine oral kontraseptif verilebilir.
- Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, over ya da adrenal korteks tümörü varsa bu duruma özgü tedavi stratejisi belirlenir.



# 7. Disfonksiyonel Uterus Kanamaları Ve Diğer Kanamalar

- Disfonksiyonel uterus kanamaları, progesteronun egemen olması sonucu endometriyumun atrofik kalması sonucu oluşmuşsa estrojen tedavisi yapılır.
- Endometriyum hiperplazisine bağlı uterus kanamalarında kısa süreli yüksek doz estrojen verilir. Hiperplazinin uzun süreli tedavisinde projestinler kullanılır.
- Diğer kanamalar: Kapiler kanama eğiliminin arttığı hemorajik diyatez gibi durumlarda, herediter telenjiektazide, kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki GIS telenjiektazilere bağlı kanamalarda oral estrojen veya estrojen-projestin tedavisi uygulanır.



## 8. Primer Hiperparatiroidizm Tedavisi

- Primer hiperparatiroidizmde cerrahi girişimle paratiroid bezleri çıkartılarak radikal tedavi yapılır.
- Cerrahi girişim yapılamayan durumlarda estrojenik ilaçlarla yükselmiş kalsemi düşürülebilir.

# YAN ETKİLERİ

- Estrojenlerin en sık görülen yan etkisi **bulantı**dır. Yüksek dozda **kusma ve diyare** de görülebilir. Bulantı özellikle **sabah** daha fazla görülür, tedavi başladıktan birkaç hafta sonra bu yan etki kaybolur. Bulantı nedeniyle **iştah ve kilo kaybı genelde olmaz**. İlacın oral ya da parenteral verilışı bulantı oluşma insidansını **değiştirmez**.
- Uzun süre estrojen tedavisi kistik endometriyum hiperplazisine ve buna bağlı aşırı kanamalara neden olabilir. Estrojenler endometriyum hiperplazisini endometriyum kanserine dönüştürebilirler. Bu yan etkiyi önlemek için estrojenler periyodik olarak, projestinle birlikte, küçük dozlarda veya androjenlerle birlikte verilir.

# YAN ETKİLERİ

- Karaciğerde bazı organik iyonların safraya atılımını yavaşlatırlar; karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde bu bozukluğu şiddetlendirebilirler.
- Uzun süreli tedavide **safra kesesi hastalıkları** oluşma olasılığı artar.
- Su ve tuz tutulumu nedeniyle hastada var olan hipertansiyon ve kalp yetmezliğini **şiddetlendirebilirler**.
- Migren ve epilepsi nöbetlerini **sıklaştırabilirler**.

# YAN ETKİLERİ

- Kanın koagülasyon yeteneğini artırarak **venöz tromboembolizm ve akciğer embolizmi riskini artırır.**
- Ateroskleroz oluşumunu yavaşlatırlar fakat tromboz oluşumunu artırdıkları için koroner damar hastalığı üzerinde olumsuz etki yapabilirler.
- Fazla lipofilik oldukları için lokal olarak hızlıca absorbe edilirler ve lokal estrogenler sistemik yan etkilere neden olabilir.
- Teratojenik etki potansiyelleri vardır. Erkek fetüste **feminizasyona** neden olabilir.

# YAN ETKİLERİ

- Endometriyum ve meme kanseri riskini **artırabilirler**. Projestinler ile beraber kullanıldıklarında kanserojen etkinlik azalır. Kombine siklik tedavide her gün veya yeterli süre (her siklusta 10-13 gün) estrogenle beraber projestin verilir. Kombine şekilde değil ardışık şekilde verilirler.
- Endometriyum kanseri kadar fazla olmasa da over kanseri riskini de artırabilirler.
- Uzun süre kullananlarda selim hepatik adenoma ve primer karaciğer kanseri insidansı artabilir.
- Tedaviye başlamadan önce uterus myomu varsa bunu büyütebilirler.

# KONTRENDİKASYONLARI

- Endometriyum kanseri, premenopozal dönemde meme kanseri ve over kanserinde büyümeyi hızlandırdıkları için kontrendikedir.
- Hipofiz adenomunun gelişmesini hızlandırır.
- Uterus kanamalarının etiolojisi belirlenmemişse (endometriyum hiperplazisi veya kanseri olma olasılığı nedeniyle) estrogen kullanılmamalıdır.
- Hipertansiyon ve migreni şiddetlendirebilirler.
- Gebelerde kontrendikedir.

# KONTRENDİKASYONLARI

- Tanı konulamamış vajinal kanaması olan hastalarda kontrendikedir.
- Estrojen porfirin oluşumunu artırdığı için **porfirialı** hastalarda kontrendikedir.
- Hastanın yakın geçmişte myokard enfarktüsü, venöz tromboembolizm gibi venöz veya arteriyel tromboembolik hastalık öyküsü varsa **kontrendikedir**.
- Karaciğer hastalığı öyküsü olan ve karaciğer fonksiyon testleri normal olmayanlarda kontrendikedir.
- Dubin-Johnson ve Rotor sendromunda kontrendikedir.

# ESTROJEN MÜSTAHzARLARI

ETKEN MADDE	MÜSTAHzAR
ESTRADIOL (ÖSTRADIOL)	CLIMARA FORTE TRANSDERMAL ESTRADIOL SISTEMI 3.9 mg/flaster--7.6 mg/flaster ESTROFEM FILM TABLET 2 mg
ESTRADIOL (ÖSTRADIOL) HEMİHİDRAT	VAGIFEM VAJINAL FILM TABLET 10 mcg
ESTRIOL (ÖSTRİOL)	ESTRIOL VAJINAL KREM %0.1 GYNOFLOR VAJINAL TABLET
TİBOLON	LIVIAL TABLET 2.5 mg



**ANTIESTROJENİK  
İLAÇLAR**

**SEÇİCİ ESTROJEN RESEPTÖR  
MODÜLATÖRLERİ**

**AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ**

# SEÇİCİ ESTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

## SEÇİCİ ESTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ:

- **TAMOKSİFEN, RALOKSİFEN VE TOREMİFEN**
- Seçici estrogen reseptör modülatörleri (SERM), dokuya seçici etkileri olan bileşiklerdir. Bu ilaçların farmakolojik amacı, belli dokularda (kemik, beyin ve karaciğer gibi) yararlı estrogenik etkiler oluşturmak iken, meme ve endometriyum gibi belli dokularda da antagonistik etki elde etmektir.

# ANTIESTROJENİK İLAÇLAR

## ANTIESTROJENİK İLAÇLAR:

- **KLOMİFEN VE FULVESTRANT**
- Bu bileşikler, çalışılan tüm dokularda saf antagonist olmaları yönünden SERM'lerden fark gösterirler. Klomifen anovulatuvar kadınlarda kısırlık tedavisi için onaylanmıştır. Fulvestrant ise hastalıkta tamoksifenden sonra ilerleme gösteren meme kanserinin tedavisinde kullanılır.

# ETKİLERİ

- Bu ajanların tümü hem ER $\alpha$  hem de ER $\beta$ 'nin ligand bağlayıcı cep bölgesine bağlanırlar ve estradiol bağlanmasını yarışmalı olarak engellerler.
- Ancak, ligand bağlı ER'lerin yapısı, farklı ligandlarla değişiklik gösterir. Farklı ER ligand yapıları, hedef bir genin körükleyici bölgesi üzerine farklı koaktivatörleri ve korepresörleri toplar. Bu nedenle, SERM'lerin dokuya özgül etkileri kısmen, değişik hücre türlerinde farklı koaktivatör ve korepresör düzeyleri ile kombinasyon halde, farklı ligandlar tarafından işgal edildiğinde ER'nin yapısının değişmesiyle açıklanmaktadır.

# Tamoksifen

- Estrojenik, antiestrojenik ve karma etkinlik gösterir.
- İnsan hücreleri ile yapılan laboratuvar çalışmalarında ve klinik testlerde ilacın etkinliği dokuya ve ölçülen son noktaya bağımlıdır.
- Tamoksifen **insan meme kanseri hücre kültürlerinde hücre çoğalmasını inhibe eder ve kadınlarda tümör büyüklüğünü ve hücre sayısını azaltır, fakat yine de endometriyum hücrelerinin çoğalmasını uyarır ve endometriyum kalınlaşmasına neden olur.**
- Kemiklerde rezorpsiyonu önler ve insanlarda toplam kolesterol, LDL ve LPA'yı azaltır fakat HDL ve trigliseritleri artırmaz.

# Tamoksifen

- Tamoksifen tedavisi, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve endometriyum kanseri için göreceli riski artırabilir.
- Tamoksifen sıcak basması, katarakt ve bulantı gibi diğer istenmeyen yan etkiler oluşturur. Kemikteki agonistik etkinliğinden dolayı, bu durumda kullanıldığında kırık sıklığını artırmaz.

## TAMOKSİFEN SİTRAT İÇEREN MÜSTAHAZARLAR

- NOLVADEX FILM TABLET 10 mg
- TAMOXIFEN TABLET 10–20 mg
- TAMOXIFEN-TEVA FILM TABLET 10 mg
- TAMOXIT FILM TABLET 10–20 mg



# Raloksifen

- Kemikte bir estrogen agonistidir; antirezorptif bir etki gösterir. İlaç aynı zamanda, toplam kolesterol ve LDLyi azaltır, estrogen agonisti gibi etki yapar ancak HDLyi artırmaz.
- Raloksifen, endometriyumun proliferasyonuna ya da kalınlaşmasına neden olmaz. Çalışmalar raloksifenin, ER-pozitif meme kanseri riskini anlamlı olarak azalttığını, fakat ER-negatif meme kanseri riskini azaltmadığını göstermektedir.
- Raloksifen, menopozla ilişkili vazomotor belirtileri hafifletmez.
- Yan etkileri sıcak basması, bacak krampları, derin ven trombozunda 3 katlık bir artış ve pulmoner embolidir.

---

## RALOKSİFEN İÇEREN MÜSTAHAZARLAR

- EVISTA TABLET 60 mg

# Klomifen

- Gonadotropin salgılanmasını artırır ve ovülasyonu uyarır.
- Klomifen'in başlıca farmakolojik kullanımı, amenoresi olan kadınlarda ovulasyonu indüklemek, polikistik over sendromu ya da bir hipotalamik-hipofizer-over sistemine ve yeterli endojen estrogen üretimine sahip olanlarda anovulatuvar döngülerle seyreden disfonksiyonel kanamadır.

---

## KLOMİFEN SİTRAT İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- KLOMEN TABLET 50 mg

# Fulvestrant

- Antiestrojenik ilaçtır. Klinik denemelerde tamoksifene dirençli meme kanserinin tedavisinde etkili bulunmuştur.
- Fulvestrant estradiol ile karşılaştırılabilir bir yüksek afinite ile ER $\alpha$  ve ER $\beta$ 'ya bağlanır ancak transaktivasyonu baskılar. Ayrıca, ER  $\beta$ 'yi açıkça yıkımdan korurken, ER $\alpha$  'nın hücre-içi proteolitik yıkımını belirgin olarak artırır. ER $\alpha$  protein düzeyleri üzerine olan bu etki, fulvestrantın tamoksifene dirençli meme kanserindeki etkililiğini açıklamaktadır.

---

## FULVESTRANT İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- FASLODEX ENJEKSİYONLUK COZELTI 250 mg/5 ml

# ENDİKASYONLARI

## MEME KANSERİ

- **Tamoksifen** ER-pozitif tümörü olan kadınlarda **ileri meme kanserinin palyatif tedavisinde** oldukça etkilidir ve günümüzde her yaştaki kadında hem erken hem de ileri meme kanserinin hormonal tedavisinde kullanılır. ER-pozitif tümörü olan kadınlarda yanıt oranı %50'dir. Tamoksifen hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı artırır; 5 yıllık tedavi, kanser nüksünü ve ölümleri azaltmada 1-2 yıllık daha kısa tedavi dönemlerine göre daha etkilidir. Profilaktik tedavi 5 yıl ile sınırlandırılmalıdır çünkü ondan sonra etkinlik azalır. En sık görülen yan etkisi sıcak basmalarıdır. Tamoksifen uterusu estrojenik etkinliğe sahiptir, endometriyum kanseri riskini 2-3 kat artırır ve antikoagülan tedavi almakta olan ve derin ven trombozu ya da inme öyküsü olan kadınlarda ciddi tehlikelere yol açan tromboembolik hastalık riskinde artışa yol açar.
- Toremifen de tamoksifen ile benzer terapötik etkilere sahiptir.
- **Fulvestrant tamoksifene direnç gelişmiş** olan kadınlarda etkili olabilir. Fulvestrant'ın yan etkileri sıcak basmaları, GIS belirtiler, baş ağrısı, sırt ağrısı ve farenjitir.

# ENDİKASYONLARI

## OSTEOPOROZ

- **Raloksifen** kemik kaybı hızını azaltır ve belli yerlerde **kemik kütleini artırabilir**.
- Raloksifen endometriyum kanseri gelişmesi riskini artırmaz. İlaç, hem kolesterol hem de LDLyi azaltarak, lipoprotein metabolizması üzerine yararlı etkiler gösterir; HDL artmaz. Yan etkiler arasında sıcak basmaları, derin ven trombozu ve bacak krampları vardır.

# ENDİKASYONLARI

## İNFERİLİTE

- **Klomifen** başlıca kadınlarda anovülasyona bağılı infertilite tedavisinde kullanılır. Başta FSH olmak üzere gonadotropin düzeylerini yükselterek, ovülasyon evresine geçecek folikül sayısını artırır. Görece ucuzdur, oral olarak etkindir ve diğler tedavi protokollerine göre daha az takip gerektirir. Yan etkiler arasında overlerin aşırı uyarılması, çoklu doğum görölme sıklığında artış, over kistleri, sıcak basmaları ve bulanık görme sayılabilir. Uzun süreli kullanımı over kanseri riskini artırabilir. Hayvanlarda teratojenik olduğu bildirildiğinden gebe kadınlarda kullanılmamalıdır ancak ovülasyonu indüklemek amacı ile kullanıldığında bu yönde bir kanıt bulunmamıştır.



# ESTROJEN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ (AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ)

- GnRH agonistlerinin sürekli kullanımı, estrogenlerin over kaynaklı sentezini önler fakat adrenal androjenlerden periferik sentezini önlemez. Meme kanseri gelişmesinde, dolaşımdaki estrogenler kadar lokal olarak üretilen estrogenlerin de rol oynayabileceğinin fark edilmiş olması, estrogen üretimini daha seçici bir şekilde engellemek amacıyla **aromataz inhibitörlerinin** kullanımına ilgiyi oldukça artırmıştır. Hem steroid yapıda olan **formestan** ve **eksemestan** hem de steroid yapıda olmayan **anastrozol**, **letrozol** ve **vorozol** etken maddeler bulunmaktadır.
- Steroid yapıda olan maddeler aromatazı geri-dönüştürsüz biçimde etkisizleştirmek için intihar inhibitörler olarak hareket eden substrat analogları iken, nonsteroid ajanlar CYP'lerin heme grupları ile geri-dönüştürsüz olarak etkileşirler. Bu ajanlar meme kanserinde ilk sıra tedavi olarak ya da tamoksifenden sonra ikinci sıra ilaçlar olarak kullanılabilirler.

# ESTROJEN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ (AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ)

- Bunlar, menopoz-sonrası dönemdeki kadınlarda adjuvan kullanımda tamoksifene üstünlüğü olan son derece etkili ilaçlardır ve ya 2-5 yıl boyunca verilen tamoksifen'in ardından ya da başlangıç ajanları olarak kullanılabilirler.
- **Uterus kanseri veya venöz tromboemboli riskini artırmaması** avantajlarından. Çünkü estrogenlerin lokal düzeyleri kadar dolaşımdaki düzeylerini de belirgin biçimde azaltarak sıcak basmaları oluştururlar. Tamoksifenin kemik yoğunluğunu korumadaki yararlı etkisi bulunmaz.

# ESTROJEN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ (AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ)

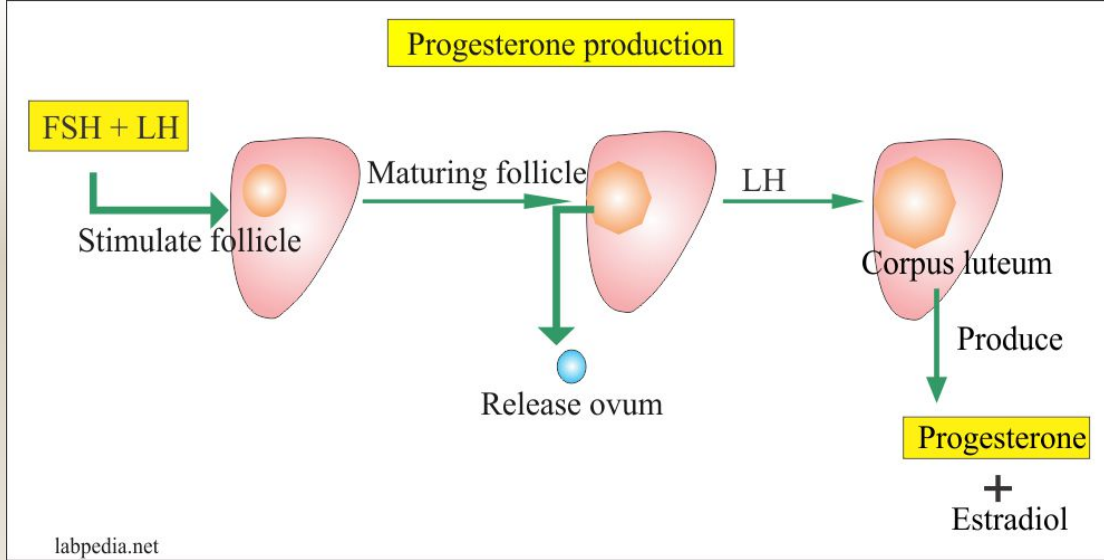
ETKEN MADDE	MÜSTAHZAR
ANASTRAZOL	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ SANTRA TABLET 1 mg</li><li>▪ ARISTU TABLET 1 mg</li><li>▪ ARIMIDEX FILM TABLET 1 mg</li><li>▪ ANAZOL FILM TABLET 1 mg</li></ul>
EKSEMESTAN	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ AROMASIN DRAJE 25 mg</li><li>▪ EXETU FILM TABLET 25 mg</li></ul>
LETROZOL	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ LETRASAN FILM TABLET 2.5 mg</li><li>▪ FEMARA FILM TABLET 2.5 mg</li><li>▪ LETROL FILM TABLET 2.5 mg</li><li>▪ LETU FILM TABLET 2.5 mg</li><li>▪ LETROKS FILM TABLET 2.5 mg</li></ul>

# **PROJESTİNLER (PROJESTOJENLER)**

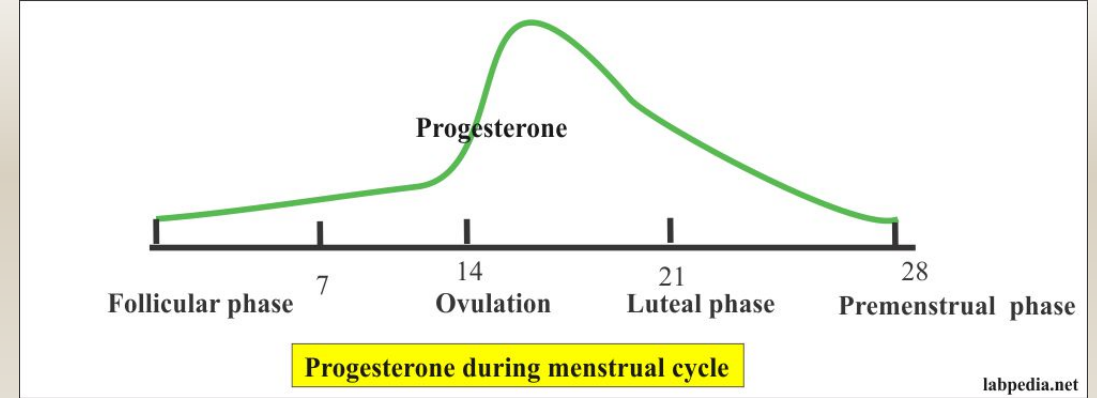
# PROJESTERON

- Projesteron, **menstrüel döngünün ikinci yarısında**, başlıca korpus luteumdan olmak üzere overler tarafından salgılanır. LH, G-proteini ile kenetli reseptörü aracılı ile normal döngü süresince projesteron salgılanmasını uyarır.
- Fertilizasyondan sonra trofoblastlar maternal dolaşıma hCG salgırlar; sonra korpus luteumu sürdürmek ve projesteron üretimini korumak için LH reseptörlerini uyarırlar. Gebeliğin ikinci veya üçüncü ayında, gelişmekte olan plasenta, fetal adrenal bezlerle beraber estrojen ve projesteron salgılamaya başlar ve bundan sonra gebeliğin devamında korpus luteum gerekli değildir. Estrojen ve projesteron, doğum anına kadar plasentadan büyük miktarlarda salgılanmaya devam eder.

# PROJESTERON



Corpus luteumda projesteron slagılanması



Menstuel siklus boyunca projesteron slagılanması

Görsel kaynağı:  
<https://labpedia.net/pr-ogesterone-assay/>

# PROJESTERON

- Projesteronun başlıca 3 fizyolojik işlevi vardır:
  1. Ovumun döllenmesi ile ilgili olayları kolaylaştırır.
  2. Döllenmiş ovumun uterusu endometriyum üzerinde implantasyonunu sağlar.
  3. Gebeliğin sürdürülmesini sağlar.



# ETKİ MEKANİZMASI

- 1 gen, projesteron reseptörünün 2 izoformu olan PR-A ve PR-B'yi kodlar.
- PR-A ve PR-B'nin biyolojik etkinlikleri farklıdır ve hedef gene bağlıdır. Çoğu hücrede, PR-B projesteronun uyarıcı etkinliklerine aracılık ederken PR-A ise PR-B'nin bu etkisini güçlü bir şekilde inhibe eder. PR-A aynı zamanda diğer steroid reseptörlerinin de transkripsiyonel inhibitörüdür.
- Kalsitonin ve amfiregulin dahil çeşitli uterus genleri ve projesteronun estrogenle uyarılmış endometriyum üzerine antiproliferatif etkisi, PR-A tarafından düzenlenir. PR-B'nin ise projesteronun meme bezindeki etkilerine aracılık etmekten sorumlu olduğu düşünülmektedir.

# ETKİ MEKANİZMASI

- Ligand yokken, PR esasen çekirdekte, ısı-şok proteinlerine bağlı etkisiz bir monomerik durumda bulunur. Reseptörler projesteron bağladığı zaman, ısı-şoku proteinleri ayrışır ve reseptörler fosforillenir, daha sonra hedef genler üzerinde yerleşik projesteron yanıt elemanına bağlanan dimerler oluşturur. PR tarafından transkripsiyonel etkinleşme öncelikle koaktivatörlerin toplanması yoluyla olur. Daha sonra reseptör/koaktivatör kompleksi, histon asetilaz etkinliği gibi süreçlere aracılık eden daha ileri etkileşimleri destekler.
- Projesteronun, spermde  $Ca^{2+}$  mobilizasyonunu artırmak gibi belli etkileri 3 dakika kadar kısa bir süre içinde gözlenebilir ve bu nedenle transkripsiyondan bağımsız olduğu kabul edilmektedir. Benzer şekilde, projesteron oosit olgunlaşmasını transkripsiyondan bağımsız olarak teşvik edebilir.

# FARMAKOKİNETİK

- Projesteronun yarılanma ömrü 5 dakikadır ve hormon öncelikli olarak karaciğerde hidroksile metabolitlerine ve bunların sülfat ve gluküronür konjugatlarına metabolize edilir ve bu konjugatlar da idrarla atılır.
- Projesteron için özgül olan başlıca metabolit pregnan-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -dioldür. Bunun idrarda ve plazmada ölçülmesi endojen projesteron salgılanmasının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Sentetik projestinler daha uzun yarılanma ömürlerine sahiptirler (örneğin, noretindron için -7 saat, norgestrel için 16 saat, gestoden için 12 saat ve MPA için 24 saat). Sentetik projestinlerin metabolizması esasen karaciğerde olur ve eliminasyon genellikle konjugatlar ve çeşitli polar metabolitler olarak idrar yoluyla olur.

# FARMAKOKİNETİK

- Projesteron hızla ilk geçiş metabolizmasına uğrar.

Oral kullanım için yüksek doz mikronize projesteron preparatları vardır. Bu preparatların mutlak biyoyararlanımı düşüktür ancak etkili plazma düzeyleri elde edilebilir. Projesteron ayrıca, enjeksiyon için yağlı çözelti olarak, bir vajinal jel olarak, doğum kontrolü için yavaş salımlı bir rahim-içi araç olarak, yardımcı üreme teknolojisi amaçlı bir vajinal ilaç sistemi olarak da bulunur. MPA gibi esterler im uygulanabilir. MPA ve megestrol asetat oral olarak kullanılabilir.

# PROJESTİN İLAÇLAR

- Projesteronun oral yoldan biyoyararlanımının düşük olması yeni projestinler geliştirilmesine neden olmuştur.
- Projestinlerin çoğu estrojenlerle kombine edilerek oral kontrasepsiyonda kullanılmaktadır.
- Sentetik projestinler yapılarına göre 3 gruba ayrılırlar:
  1. Testosteron türevleri
  2. Projesteron türevleri
  3. Spironolakton analogları

# PROJESTİN İLAÇLAR

## Testosteron Türevleri

- Etisteron, dimetisteron, noretisteron, noretinodrel, etinodoil diasetat, linestrenol, alilestrenol ve norjestrelin androjenik etkinliği de vardır. Daha sonra kullanıma giren dezojestrel, jestoden ve norjestimat norjestrel türevleridir ve projestin etki güçleri daha yüksek ve androjenik etkileri düşüktür. Levonorjestrel norjestrelin aktif izomeridir ve etki gücü daha yüksektir.

## Projesteron Türevleri

- Medroksiprojesteron asetat, mejestrol asetat, dihidrojesteron, 17 $\alpha$ -hidroksiprojesteron kaproat ve jestonoron kaproat bulunur. Etkileri projesterona benzer, androjenik etkileri yok denecek kadar azdır.

## Spironolakton Analogları

- Drospirenon bulunur. Antimineralokortikoid yan etkileri vardır.

# PROJESTİN İLAÇLAR

## PROJESTERON VE TÜREVLERİ

### PROJESTERON

Oral yoldan sistemik biyoyararlanımı düşüktür. Mikronize şekilde projesteron içeren kapsül parenteral dozundan yüksek miktarda kullanılabilir. Vajinal supozitivar ve jel, rektal supozitivar formu da vardır. İm enjeksiyon yoluyla uygulanan preparatları vardır. Lokal tahriş yaptığı için enjeksiyon bölgesinde ağrı yapar.

### HİDROKSİPROJESTERON KAPROAT (HEKSANOAT)

Steril yağlı solüsyon şeklinde bulunur. 1 veya 2 haftada bir im enjeksiyon yapılır.

### MEDROKSİPROJESTERON ASETAT (MPA)

Karaciğerde yavaş inaktive edildiği için oral kullanılabilir. Plazmada yarılanma ömrü 30 saattir. Antiestrojenik ve antiandrojenik etkinliği de vardır. Enjeksiyonluk depo şeklinde ayda 1 im uygulanır. Üç ayda bir verilen dozu kontaseptif amaçla kullanılır. Endometriyal ve renal karsinomda, meme kanserinde kullanımı vardır.



# PROJESTİN İLAÇLAR

## TESTOSTERON VE TÜREVLERİ

### NORETİSTERON (NORETİNDRON)

Zayıf androjenik, anabolik ve estrojenik etkisi vardır. Ovülasyonu güçlü bir şekilde inhibe eder. Oral ve im olarak kullanılabilir

### DİDROJESTERON

Estrojenik ve androjenik etkisi vardır. Ovülasyonu inhibe etmez. Dismenore ve premenstruel gerginlik tedavisinde kullanılır.

### ALİLESTRENOL

Estrojenik ve endojenik etkisi çok zayıftır.

# PROJESTİN İLAÇLAR

## TESTOSTERON VE TÜREVLERİ

### NORETİNODREL, LİNESTRENOL, ETİNODİOL DİASETAT

Karaciğer noretisterona dönüşerek onun gibi etki gösterirler. Oral kontraseptiflerin yapısına girerler.

### NORELJESTROMİN

Ciltten iyi absorbe edilir; etinilestradiol ile birlikte TTS şeklinde kontrasepsiyon amacıyla kullanılırlar.

### ETONORJESTREL

Etinilestradiol ile birlikte vajinal halka şeklinde kontrasepsiyon amacıyla kullanılır.

# PROJESTİN İLAÇLAR

## TESTOSTERON VE TÜREVLERİ

### NORJESTREL, LEVONORJESTREL

Levonorjestrel, jestodenden sonra kitlesine göre en güçlü etkinlik gösteren iki projestinden biridir. Oral kontraseptiflerin yapısına girer. Ayrıca levonorjestrel acil kontraseptif olarak da kullanılır.

### DEZOJESTREL

Gravimetrik etki gücü yüksektir. Androjenik etkisi diğerlerine göre azdır.

### JESTODEN

Gravimetrik etki gücü en yüksek sentetik projestindir. Oral kontraseptiflerin yapısına girer.

# PROJESTİN İLAÇLAR

---

## SPİRONOLAKTON ANALOGLARI

### DROSPİRENON

Yapıca spironolaktona benzer. Güçlü projestojen etkinin yanında güçlü antimineralokortikoid etki de yapar. Antiandrojenik etkisi de vardır. Diüretik etkisi vardır. Hiperkalemi yapabilir. Oral kontraseptiflerin yapısına girer.

---

# PROJESTİN İLAÇLAR

- Sentetik projestiner gelişim sıralarına göre de sınıflandırılabilirler.

**Tablo 2:** Sentetik progesteronların sınıflandırılması<sup>22,25</sup>

Yapıya göre	Gelişim-kullanım sıralamasına göre			
	Birinci kuşak	İkinci kuşak	Üçüncü kuşak	Dördüncü kuşak
Estranlar	Etinodiol diasetat Noretindron Noretindron asetat			Dienogest Drospirenon Nestoron Nomegesterol asetat
Gonanlar	Norgestrel	Levonorgestrel	Desogestrel Gestoden Norgestimant	
Pregnanlar	Medroksiprogesteron asetat			Trimegeston

- Yeni progesteronların androjenik aktiviteleri **daha düşüktür** ve etinil östradiolle birlikte kullanımda östrojen dominant bir etki saptanır.
- Genel olarak birinci kuşak sentetik progesteronların yan etki oluşturma potansiyelleri ve uygulamayı bırakma oranları daha **yüksektir**.
- **Drospirenon** diğerleri gibi 19-nortestosteron kökenli olmadığı, 17a-spirolakton türevidir olduğu için farklı bir sentetik progesteron olarak değerlendirilir.

Projestinlerden **dezogestrel ve gestoden** venöz tromboembolizm (VTE) riski diğerlerinden yüksektir. Riskli olanlarda bu projestinler kullanılmamalıdır.

# PROJESTİN İLAÇLAR

## ANDOJENİK AKTİVİTE

- Tüylenme, saç dökülmesi, vücut yağ dağılımı bozukluğu, akne, sebore, hirsutizm, yorgunluk, depresyon problemlerine yol açabilir.

## ANTI-ANDOJENİK AKTİVİTE

- Tüylenme, saç dökülmesi, akne, hirsutizm, yorgunluk ve depresyon gibi problemlere yol açmaz. Akne ve hirsutizm tedavisinde de kullanılabilir.

## ANTI-ALDOSTERON AKTİVİTE

- Sodyum ve su atılımı artar. Hormona bağlı ödemden yakınan kadınlarda etkilidir. Ödem, kilo artışı ve meme dolgunluğunu azaltır.

## GLUKOKORTİKÖİD AKTİVİTE

- Kilo artışına sebep olabilir. Osteoporozaya yatkınlık oluşturabilir.

**Tablo 3:** Progesteron ve sentetik progesteronların etki spektrumu<sup>26</sup>

	Progesteronik aktivite	Androjenik aktivite	Anti-androjenik aktivite	Anti-aldoosteron aktivite	Glukokortikoid aktivite
Doğal progesteron	+	-	(+)	+	-
Siproteron asetat	+	-	+	+	(+)
Levonorgestrel	+	(+)	-	-	-
Desogestrel	+	(+)	-	-	-
Gestoden	+	(+)	-	(+)	-
Norgestimat	+	(+)	-	-	-
Dienogest	+	-	+	-	-
Drospiridon	+	-	+	+	-

+: Aktif, (+): Klinik açıdan anlamlı olmayan düzeyde aktif, -: Aktivitesi yok

# Projesteron Ve Sentetik Projestinlerin ETKİLERİ

- Projesteron tek başına değil genelde estrogenle sinerjistik olarak etkileşerek kendi etkisini oluşturur. Estrojenler projesteronun etkisini artırırken; projesteron estrogenlerin etkisini artırmaz; hatta antiestrogenik etkinlik gösterir.
- Estrojenler projesteronun hedef hücredeki reseptör sayısını artırarak etkisini artırır.

## Projestinlerin estrogenlerin etkinliğini azaltması 3 nedene dayanmaktadır:

1. Projesteron ve diğer projestiner hedef hücrelerde estrogen reseptörünün sentezini azaltırlar.
2.  $17\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin etkinliğini artırarak estradiolün vücutta estrona dönüşümünü kolaylaştırırlar.
3. Estrojen sülfotransferaz enzimini aktive ederek estrogenlerin biyolojik etkinliği olmayan estrogen sülfat metabolitlerine dönüşümünü hızlandırırlar.



# ETKİLERİ

## OVERLER ÜZERİNE ETKİLERİ

- Ovülasyondan sonra overde corpus luteum oluşmasına paralel olarak progesteron salgılanması **artar**.
- Sentetik projestinler ovülasyonu inhibe ederler, overlerde steroid sentezini **azaltırlar**.

## FALLOP BORUSU ÜZERİNE ETKİLERİ

- Progesteron fallop borusunun motilitesini azaltırken estrojenler artırır.

# ETKİLERİ

## ÜREME KANALI ÜZERİNE ETKİLERİ

- Progesteron, estrojen kaynaklı endometriyum proliferasyonunu **azaltır** ve salgılayıcı bir endometriyumun gelişmesine neden olur. Döngünün sonundaki ani progesteron düşüşü, **menstrüasyonun başlamasının ana belirleyicisidir**. Luteal evrenin süresi yapay olarak uzatılırsa, ya luteal işlevi sürdürerek ya da progesteron tedavisiyle, endometriyum stromasında, gebeliğin erken dönemlerinde görülene benzer desidual değişiklikler olabilir.
- Normal koşullarda önce estrojen devreye girer ve progesteronun endometriyum üzerine etkisinde ona eşlik eder, normal menstrüel döngünün sağlanması için bu akış oldukça önemlidir. Progesteron endoservikal bezleri de etkiler ve estrojen ile uyarılan yapıların bol sulu salgıları yerini, yetersiz bir yapışkan maddeye bırakır. Progesteronun bu ve diğer etkileri **spermin servikse penetrasyonunu azaltır**. İnsan vajinal epitelinde estrojen ile indüklenen olgunlaşma, progesteronun etkisi ile gebelik durumuna doğru değişim gösterir. Progesteron gebeliğin sürdürülmesi için çok önemlidir. Progesteron, **menstrüel kanamayı ve uterusun kasılabilirliğini de baskılar**.

# ETKİLERİ

## NÖROENDOKRİN ETKİLERİ

- Döngünün luteal evresinde üretilen progesteron GnRH atımlarının sıklığını **azaltır**.
- GnRH atım sıklığındaki progesteron aracılı bu azalma, gonadotropin salıverilmesini baskılamak ve luteal evreden foliküler evreye geçiş için hipotalamik-hipofizer-gonadal eksenini sıfırlamak için oldukça önemlidir. (GnRH baskılanması progestin içeren kontraseptiflerin başlıca etki mekanizmasıdır.)

# ETKİLERİ

## MEME BEZİ ÜZERİNE ETKİLERİ

- Meme bezinin gelişmesi için **hem estrojen hem de projesteron** gerekir. Gebelik sırasında ve çok az bir dereceye kadar da luteal evrede projesteron, estrojen ile birlikte etki göstererek, meme bezi asinuslerinin çoğalmasına yol açar. Gebeliğin sonuna doğru, asinusler salgılarıyla dolar ve bezlerin damar yapısı belirgin şekilde artar; buna karşın **laktasyon** ancak doğumla beraber estrojen ve projesteron düzeyleri azaldıktan sonra başlar.
- Projesteron, menstrüel döngünün luteal evresi boyunca, meme epitelinde tek bir mitotik etkinlik turunu tetikler. Bu etki geçicidir; hormona devamlı maruz kalışın hemen ardından epitel hücrelerinin büyümesi durur.

# ETKİLERİ

## SANTRAL SİNİR SİSTEMİ (SSS) ÜZERİNE ETKİLERİ

- Normal bir menstrüel döngüde, döngünün tam ortasında **bazal vücut sıcaklığında bir artış** olur, bu ovülasyon ile ilişkilidir. Bu artış projesterona bağlıdır ancak etkinin kesin mekanizması tam olarak bilinmemektedir.
- Projesteron solunum merkezlerinin karbondioksite verdiği **ventilasyon** yanıtını artırır ve menstrüel döngünün luteal evresinde ve gebelik esnasında arteriyel ve alveolar PCO'de azalmaya yol açar.
- Projesteron **SSS'de baskılayıcı ve hipnotik** etkiler de gösterebilir, bu da muhtemelen hormon uygulamasından sonra bildirilen **uyuklama** halinden sorumludur. Bu potansiyel yan etki, **projesteron preparatlarının yatmadan önce verilmesi ile önlenabilir ve bazı hastalarda uykuya yardımcı olabilir.**

# ETKİLERİ

## METABOLİK ETKİLERİ

- Projesteronun kendisi bazal insülin düzeylerini ve karbonhidrat tüketiminde sonraki insülin yükselmesini **artırır**, ancak normalde glikoz toleransını değiştirmez. Bununla birlikte, norgestrel gibi daha güçlü projestinlerin uzun süreli uygulaması glikoz toleransını azaltabilir.
- Projesteron lipoprotein lipaz etkinliğini uyarır; **yağ birikmesini artırır**.
- Projesteron ve MPA gibi analoglarının LDLyi artırdığı, serum HDL düzeylerine ise ya hiç etki etmediği ya da orta derecede azalma yaptığı bildirilmiştir.

# ETKİLERİ

## METABOLİK ETKİLERİ

- MPA, menopoz sonrası dönemdeki hormon yerine koyma tedavisi sırasında konjuge estrojenlerin neden olduğu yararlı HDL artışını azaltır fakat estrojenlerin LDLyi düşürücü etkilerini değiştirmez. Tersine, mikronize projesteron, estrojenlerin ne HDL ne de LDL profilleri üzerine gösterdikleri yararlı etkilerde anlamlı değişiklik yapmaz; spironolakton türevi drospirenon, antiandrojenik ve antimineralkortikoid etkinliklerinden dolayı kardiyovasküler sistem üzerine yararlı etkiler gösterebilir. Projesteron aldosteronun böbrek tubülündeki etkilerini de azaltabilir ve sodyum geri emiliminde azalma yapabilir, bu da adrenal korteksten mineralokortikoid salgılanmasında artışa yol açabilir.



# ENDİKASYONLARI

1. Oral Kontrasepsiyon
2. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)
3. Kısırlılık
4. Disfonksiyonel Uterus Kanamaları
5. Dismenore
6. Endometriyozis
7. Habitüel Absorpsiyon Veya Düşük Tehdidi
8. Kız Çocuklarda Bünyesel Erken Ergenlik

# ENDİKASYONLARI

9. Premenstrüel Gerginlik
10. Endometriyum Kanseri
11. Antiandrojenik Kullanım
12. Anabolik Steroid Olarak Kullanım
13. Hipoventilasyon
14. Tanı Amaçlı Kullanım

# 1. Oral Kontrasepsiyon

- Estrojenle kombine olarak veya sadece projestin içeren oral kontraseptifler en yaygın kullanım yeridir.
- Kontrasepsiyonda sadece projestin içeren enjeksiyonluk preparatlar da kullanılmaktadır.

## 2. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

- Estrojenler ile hormon replasman tedavisi yapılan uterusu çıkarılmamış olan kadınlarda, estrojenin kistik endometriyum hiperplazisi ve kanser riskini önlemek için projestinler estrojenlerle kombine edilerek kullanılırlar.

### 3. Kısırlık

- Kadında luteal dönemin yetersizliğine bağlı infertilite tedavisinde ovülasyondan sonra veya menstrüel siklusun 18-21. günlerinde günde 1 kez projesteron jeli vajinaya uygulanır.
- İn vitro fertilizasyon uygulamalarında da yardımcı olarak parenteral projesteron kullanılabilir.

## 4. Disfonksiyonel Uterus Kanamaları

- Uterus kaynaklı (patolojik bozukluğa bağlı olmayan) over disfonksiyonuna bağlı vajinal kanamalardır. Uterus kanamalarına **menoraji** de dedir.
- Kanama estrojenlerin baskın oluşuna bağlı olarak hiperplastik endometriyum nedeniyle veya projesteronun baskın oluşuna bağlı olarak atrofik endometriyum nedeniyle de olabilir.
- Hiperplastik endometriyum varsa projestinlerle; atrofik endometriyum varsa estrojen-projestin kombinasyonu veya kombine oral kontraseptiflerle tedavi yapılır.

## 5. Dismenore

- Dismenore tedavisinde estrojenlerle birlikte uygulanır.
- Oral projestinler tek başlarına da kullanılabilirler.



## 6. Endometriyozis

- Endometriyum dokusunun uterusu veya diğer yerlerde ektopik olarak yerleşmesine bağlı olan bu durumun kesin tedavisi cerrahi işlemdir.
- Enjeksiyonla depo projestin veya depo projestin+estrogen uygulanır veya kombine oral kontraseptif sürekli verilebilir.

## 7. Habitüel Aborsiyon Veya Düşük Tehdidi

- Habitual abortus, 20. gebelik haftasından önce oluşan 3 veya daha fazla gebelik kaybıdır. Habitüel aborsiyonda projesteron salgısı azalmasından ziyade fetüs ve plesanta ile ilgili sorunlar rol oynar, bu nedenle bu endikasyonda kısıtlı kullanımı vardır.
- Habitüel aborsiyonu önlemek için projestinler gebelikte **uzun süre** kullanılırlar, düşük tehdidinde ise **akut** olarak kullanılırlar. Ancak androjenik etkili projestinlerin fetüste maskülinizasyon yapması, deformiteli bebek doğumu, aborsiyonun fark edilmemesi gibi sakıncalara neden olabilir.

## 8. Kız Çocuklarda Bünyesel Erken Ergenlik

- Adrenal, over, hipotalamus, pineal tümör gibi primer bir nedene bağlı olmaksızın 8-10 yaşından önce puberte oluşıması durumudur.
- Tedavisinde im enjeksiyon veya oral yoldan projestinler kullanılabilir. Bu durumda gonadotropinlerin salgılanması baskılanır, menstruasyon durur; ancak büyüme durmaz.

## 9. Premenstrüel Gerginlik

- Menstruel siklusun son haftasında ödem, memelerde duyarlılık, baş ağrısı gibi belirtiler görülebilir.
- Projestinlerin bu durum için kullanılmasının tatmin edici bir fizyolojik temelini olmamasıyla beraber menstrüel siklusun son haftası boyunca, veya daha erken başlayarak oral projestin kullanımını belirtileri bazen önleyebilir.

# 10. Endometriyum Kanseri

- Projestin tedavisi endometriyum kanserinin ve metastazlarının gelişimini yavaşlatır.
- Genelde oral MPA tercih edilir.

# 11. Antiandrojenik Kullanım

- Medroksiprojesteron asetat antiandrojenik etkisi sebebiyle parafilia (aşırı seksüel dürtüye bağlı sapıklık) olgularının tedavisinde kullanılır. Bu amaçla depo preparatı, psikoterapi ve davranış terapisi beraber uygulanır.

## 12. Anabolik Steroid Olarak Kullanım

- Mejestrol asetat iştah artırıcı etkisi nedeniyle kronik enfeksiyona bağlı zayıflamada kilo artırmak amacıyla oral olarak kullanılabilir.



# 13. Hipoventilasyon

- Obezite, hipoventilasyon sendromu veya KOAH durumlarında ortaya çıkan hipoventilasyonda parenteral veya oral projestin uygulaması solunumu stimüle ederek kronik hipoksiye bağlı belirtileri ve uykudaki apne nöbetlerini düzeltebilir.

## 14. Tanı Amaçlı Kullanım

- Estrojen salgısının yetersizliğinden şüphe edilen amenore hastalarında progesteron veya projestin verilerek, ilacın kesilmesiyle menstrüel kanama olup olmadığı araştırılır. Estrojen salgısı yetersiz ise endometriyum projestinlere yanıt vermez ve kesilme kanaması olmaz.

# KONTRENDİKASYONLARI

- Karaciğer tümörü hikayesi olanlarda,
- Genital veya meme kanseri olanlarda (tedavisinde yüksek doz projestin kullanılanlar hariç),
- Tanı konulmamış vajinal kanaması olanlarda,
- Gebeliği sırasında idiyopatik sarılık, ağır kaşıntı ve pemfigoid hastalık (otoimmün deri hastalığı) olanlarda,
- Ağır arter hastalığı veya akut porfirisi olanlarda,
- Gebeliğin ilk 4 ayında kullanımını kontrendikedir.

# KONTRENDİKASYONLARI

- Sıvı retansiyonu olduğunda kötüleşen klinik durumlar: Hipertansiyon, epilepsi, konjestif kalp yetmezliği, migren, astım gibi,
- Depresyon hikayesi olanlarda,
- Tromboembolizme yatkınlığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

# YAN ETKİLERİ

- Estrojene göre **daha az yan etki** oluştururlar.
- **Akne, saçlarda yağlanma, saç dökülmesi** yapabilirler.
- Karaciğerin eliminasyon fonksiyonunu azaltabilirler.
- Sentetik projestinlerden androjenik etkili olanlar kadınlarda **hirsutizm** yapabilirler. Bunlar ayrıca HDL'yi düşürür; LDL'yi yükseltirler. Uzun süre yüksek doz kullanıldığında **ateroskleroza** yatkınlık oluşturabilirler; yaşlılık, diyabet, obezite gibi ek risk faktörü olanlarda risk daha fazladır.
- Menstuasyon bozukluğu, premenstruel gerginlik benzeri yan etkiler; **ödem, baş ağrısı, sersemlik, uyuşukluk, uykusuzluk, cilt döküntüsü** gibi yan etkilere neden olabilirler.

# YAN ETKİLERİ

- Gebeliğin ilk aylarında kullanıldığında kalp ve ekstremitelerin küçük kalmasına ve dişi fetüste maskülinizasyon gibi konjenital anomalilere sebep olabilir.
- **Vajinada mukoza atrofisi, vajinit ve vajinal akıntıya** neden olabilir.
- Estrojenle beraber uzun süreli kombine kullanımda meme kanseri insidansını estrojenin tek başına kullanıldığından **daha fazla artırır.**
- Nortestosteron türevleri kolestatik sarılık yapabilir.
- Uzun süre medroksiprojesteron kullanımını kemiklerde mineral dansiteyi azaltarak **osteoporoz**a neden olabilir.

# MÜSTAHZARLAR

## PROGESTERON İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- PROGESTAN YUMUSAK KAPSUL 100--200 mg
- PROGYNEX YUMUSAK KAPSUL 100--200 mg
- CRINONE VAJINAL JEL %8
- PROGESTAN IM ENJ. COZ. İCEREN AMPUL 50 mg/ml
- PROGYNEX IM AMPUL 50 mg/ml
- PROLUTEX ENJEKSİYONLUK COZELTI İCEREN FLAKON 25 mg
- LUTINUS VAJINAL TABLET 100 mg
- PROGESTAN DEX I.M. /S.C. ENJEKSİYONLUK COZELTI İCEREN FLAKON 25 mg/1 ml



# MÜSTAHZARLAR

## NORETİSTERON İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- PRIMOLUT-N TABLET 5 mg

- ✓ Primolut-N menstruasyonu erkene almak ya da geciktirmek amacıyla kullanılır.
- ✓ Kontrasepsiyon sağlamaz.
- ✓ Menstruasyon zamanının değiştirmek dışında aşağıdaki endikasyonlar için de kullanılır.
  - Hemorajik metropati
    - Menoraji
    - Dismenore
  - Premenstruel sendrom
    - Endometriozis



# MÜSTAHZARLAR

## MEDROKSİPROGESTERON ASETAT İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- TARLUSAL TABLET 5 mg
- DEPO-PROVERA STERİL AKOZ SUSPANSİYON 150 mg/ml 1x1 ml flakon

## LİNESTRENOL İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- ORGAMETRİL TABLET 5 mg

## HİDROKSİPROGESTERON KAPROAT İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- PROLUTON DEPOT AMPUL 500 mg/2 ml

# MÜSTAHZARLAR

## DIENOGEST İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- VISANNE TABLET 2 mg
- DIENOMET TABLET 2 mg

## DİDROGESTERON İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- DUPHASTON TABLET 10 mg

# MÜSTAHZARLAR

## LEVONORGESTREL İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- ERTES72 TABLET 1,5 mg 1 tablet
- POSTPILL ONE TABLET 1,5 mg 1 tablet
- NORLEVO TABLET 1,5 mg 1 tablet
- MIRENA RAHİM İCİ SİSTEM 52 mg 1 adet

Acil kontraseptif olarak kullanılırlar. 72 saat içinde alındığında etkilidirler.

# MÜSTAHZARLAR

## DESOGESTREL İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- CERAZETTE FILM TABLET 75 mcg
- DESIRETT FILM TABLET 75 mcg

Kontraseptif olarak kullanılırlar.

# KOMBİNE MÜSTAHAZARLAR PROJESTİN+ESTROJEN

(Oral kontraseptifler dışındakiler)

MÜSTAHAZAR	İÇERİK
<b>ACTIVELLE FILM TABLET 28 tablet</b>	Estradiol (Estradiol Hemihidrat 1 mg Noretisteron Asetat 0.5 mg
<b>KLIOGEST FILM TABLET 28 tablet</b>	Estradiol (Estradiol Hemihidrat) 2 mg Noretisteron Asetat 1 mg

# KOMBİNE SIRALI MÜSTAHZARLAR PROJESTİN+ESTROJEN

MÜSTAHZAR	İÇERİK
CYCLO-PROGYNOVA DRAJE 21 draje	<u>Açık Kahverengi Draje</u> Estradiol Valerat 2 mg Norgestrel 0.5 mg <u>Beyaz Draje</u> Estradiol Valerat 2 mg
DIVINA TABLET 21 tablet	<u>Beyaz Tablet</u> Estradiol Valerat 2 mg <u>Mavi Tablet</u> Estradiol Valerat 2 mg Medroksiprogesteron Asetat 10 mg
TRISEQUENS FILM TABLET 28 tablet	<u>Beyaz Tablet</u> Estradiol (Estradiol Hemihidrat) 2 mg Noretisteron Asetat 1 mg <u>Kırmızı Tablet</u> Estradiol (Estradiol Hemihidrat) 1 mg <u>Mavi Tablet</u> Estradiol (Estradiol Hemihidrat) 2 mg



**ANTİPROJESTİNLER  
VE  
PROJESTERON RESEPTÖR  
MODÜLATÖRLERİ**

# ANTİPROJESTİNLER VE PROJESTERON RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

- Antiprojestin mifepriston gebeliğin sonlandırılması için (tıbbi aborsiyon) kullanılır.
- Kısmi projesteron reseptör agonisti olan ulipristal asetat ise acil kontrasepsiyon amacıyla kullanılır.

# Mifepriston

- Mifepriston, ilgili reseptörlere bağlanmak için, hem projesteron hem de glukokortikoid ile yarışır. Mifepriston, duruma bağlı etkinlik göstermesi nedeniyle bir projesteron reseptör modülatörü (PRM) olarak değerlendirilir.
- Mifepriston, belli durumlarda bir miktar agonistik etkinliğe sahip olabilir ancak esasen her iki projesteron reseptörü için de bir **yarışmalı antagonist** olarak etki eder.
- Mifepriston **gebeliğin erken aşamalarında uygulandığında, uterustaki projesteron reseptörlerinin blokajı ile desidual dökülmeye** neden olur. Bu durum blastokistin ayrılmasına yol açar, bu da hCG üretimini azaltır. Ardından bu, korpus luteumdan projesteron salgılanmasında bir azalmaya sebep olur ve bu da desidual dökülmeyi daha belirgin hale getirir.

# Mifepriston

- Endojen projesteronun azalması, uterustaki projesteron reseptörlerinin blokajı ile beraber, uterus prostaglandin düzeylerini artırır ve myometriyumu bunların kasıcı etkilerine duyarlı hale getirir. Mifepriston aynı zamanda servikal yumuşamaya neden olur, bu da ayrılmış blastokistin atılmasını kolaylaştırır.
- Mifepriston, uygulama şekline ve zamanlamaya bağlı olarak **ovülasyonu geciktirebilir ya da önleyebilir**. Mifepriston orta-geç luteal evrede, bir veya birkaç gün boyunca uygulandığında salgısal endometriyumun gelişmesini bozar ve menstrüasyona neden olur. Mifepriston aynı zamanda, glukokortikoid ve androjen reseptörlerine de bağlanarak antiglukokortikoid ve antiandrojenik etkiler de gösterir. Bu yüzden, mifepriston hipofizden ACTH salgılanmasının kortizol tarafından geri besleme ile inhibisyonunu engeller, böylece kortikotropin ve adrenal steroidlerin plazma düzeylerini artırır.

# Mifepriston

## FARMAKOKİNETİK

- Mifepristonun biyoyararlanımı iyidir ve oral yoldan etkin bir ilaçtır. Doruk plazma düzeyleri bir kaç saat içinde oluşur. Plazmada  $\alpha$ -1 asit glikoproteine bağlanır, bu da onun uzun yarılanma ömrüne (20-40 saat) katkıda bulunur. Metabolitler, öncelikle mono-ve di-demetillenmiş ürünlerdir, bunlar CYP3A4 aracılığıyla oluşur ve farmakolojik etkinliğe sahip oldukları düşünülür.
- İlaç karaciğerde metabolize olur ve enterohepatik dolanıma uğrar; metabolik ürünler ağırlıklı olarak dışkıyla atılır.

# Mifepriston

## ENDİKASYON

- Mifepriston, misoprostol ya da diğerk prostaglandinler ile kombinasyon halinde, **erken gebeliğın sonlandırılması** için kullanılır. Mifepriston **tıbbi abortus** oluşturmak için kullanıldığında, miyometriyum kasılmalarını daha da artırmak ve ayrılmış blastokistin atılmasını garantilemek için antiprojestinden 48 saat sonra prostaglandin verilir. İm sulproston, intravajinal gemeprost ve oral misoprostol bu amaçla kullanılır.
- En ciddi yan etki, sıklıkla 8-17 gün süren vajinal kanamadır, ancak kan nakli gerektirecek kadar ciddi olması seyrekdir. Kadınların büyük bölümünde prostaglandin etkisi ile karın ağrısı, uterus krampları, bulantı, kusma ve ishal görülebilir. Kronik glukokortikoid tedavisi almakta olan kadınlara, antiglukokortikoid etkinliğı nedeniyle mifepriston verilmemelidir.

# Ulipristal

- Ulipristal, seçici bir progesteron reseptör modölatörü (SPRM) olarak işlev görür, progesteron reseptörlerinde bir **parsiyel agonist** olarak etki gösterir. Mifepristondan farklı olarak, ulipristal nispeten zayıf glukokortikoid antagonisti etki gösterir.
- Ulipristal, yüksek dozlarda uterusda antiproliferatif etkilere sahiptir fakat amaca en uygun etkisi ovülasyonu inhibe etme kapasitesidir. Ulipristalin antiovulatuvar etkileri olasılıkla, hipotalamus ve hipofiz yoluyla LH salgılanmasının inhibisyonu ve over içinde LH kaynaklı foliküler yırtılma dahil, birçok düzeydeki progesteron düzenlenmesine bağlıdır.
- Ulipristal'in 30 mg'lık bir dozu **cinsel ilişkiden sonra 5 güne kadar alındığında ovülasyonu inhibe edebilir**. Ulipristal, LH doruğunun olduğu zamanda ya da hemen sonrasında bile over rüptürünü engelleyebilir. **Acil kontrasepsiyon** amacıyla kullanılır; döllenmiş yumurtanın endometriyuma implantasyonunu da önleyebilir.

# Ulipristal

## ENDİKASYONLARI

- Ulipristal asetat, **acil kontraseptif** olarak ruhsat almıştır.
- Ulipristali levonorgestrel ile karşılaştıran çalışmalar, ulipristalin korunmasız cinsel ilişkiden sonraki 72 saate kadar en az levonorgestrel kadar etkili olduğunu göstermiştir. **Ulipristal ilişkiden sonra 120 saate (5 gün) kadar etkili kalır.** Bu özellik ulipristali, levonorgestrel'den daha kullanışlı bir acil kontraseptif kılar, çünkü levonorgestrel korunmasız ilişkiden sonraki 72 saatten sonra işe yaramaz.
- Klinik çalışmalarda en şiddetli yan tesirler baş ağrısı ve karın ağrısı olarak bulunmuştur.



# Müstahzarlar

## ULIPRISTAL İÇEREN MÜSTAHZARLAR

ELLA FILM KAPLI TABLET 30 mg

Acil kontraseptif  
amaçlı 120 saat  
içinde alındığında  
etkilidir.



# Kaynaklar

- Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt*, 13. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012.
- Li Moorman R. In Opioids: Whalen K(ed). *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*, 6. ed. Çin, Wolters Kluwer, 2015.
- *Goodman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı*, 2. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri.
- <https://basicmedicalkey.com/>
- <https://www.tebrp.com>
- <https://labpedia.net/>
- DOI:[10.1210/en.2013-1606](https://doi.org/10.1210/en.2013-1606)
- DOI:[10.1038/nrrheum.2010.179](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.179)
- DOI:[10.1515/hmbci-2014-0021](https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0021)
- DOI:[10.3389/fendo.2018.00235](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00235)
- DOI:[10.2174/187221309789257405](https://doi.org/10.2174/187221309789257405)
- DOI: [10.3389/fimmu.2020.01318](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01318)
- DOI: [10.3390/ijms22147622](https://doi.org/10.3390/ijms22147622)
- DOI:[10.13140/RG.2.2.21254.11848](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.21254.11848)
- DOI:[10.11613/BM.2014.035](https://doi.org/10.11613/BM.2014.035)
- [www.enfeksiyonhastaliklari.com](http://www.enfeksiyonhastaliklari.com)