

# **DiŐi Seks Hormonları ve Oral Kontraseptifler**

# Östrojenler

18 C'lu steroidlerdir. Premenopozal dönemde östrojenin %75'i over kaynaklıdır. Post-menopozal dönemde ise adrenal korteks en önemli kaynaktır.

Adrenal bezde sentezlenen androstenedion periferde östrojenlere dönüştürülür.

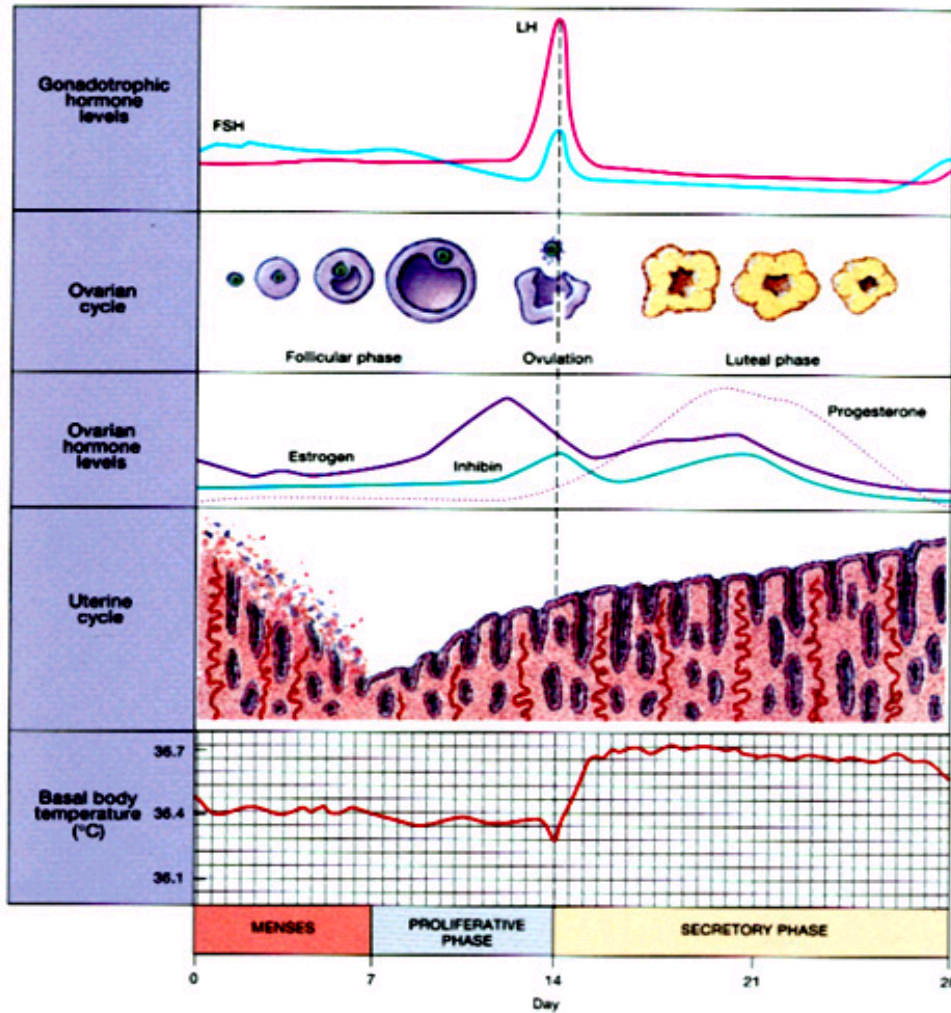
Östrojenlerin sentezi FSH tarafından kontrol edilir.

Sentez yeri; **overlerde Graaf** folikülün **granüloza** hücreleridir.

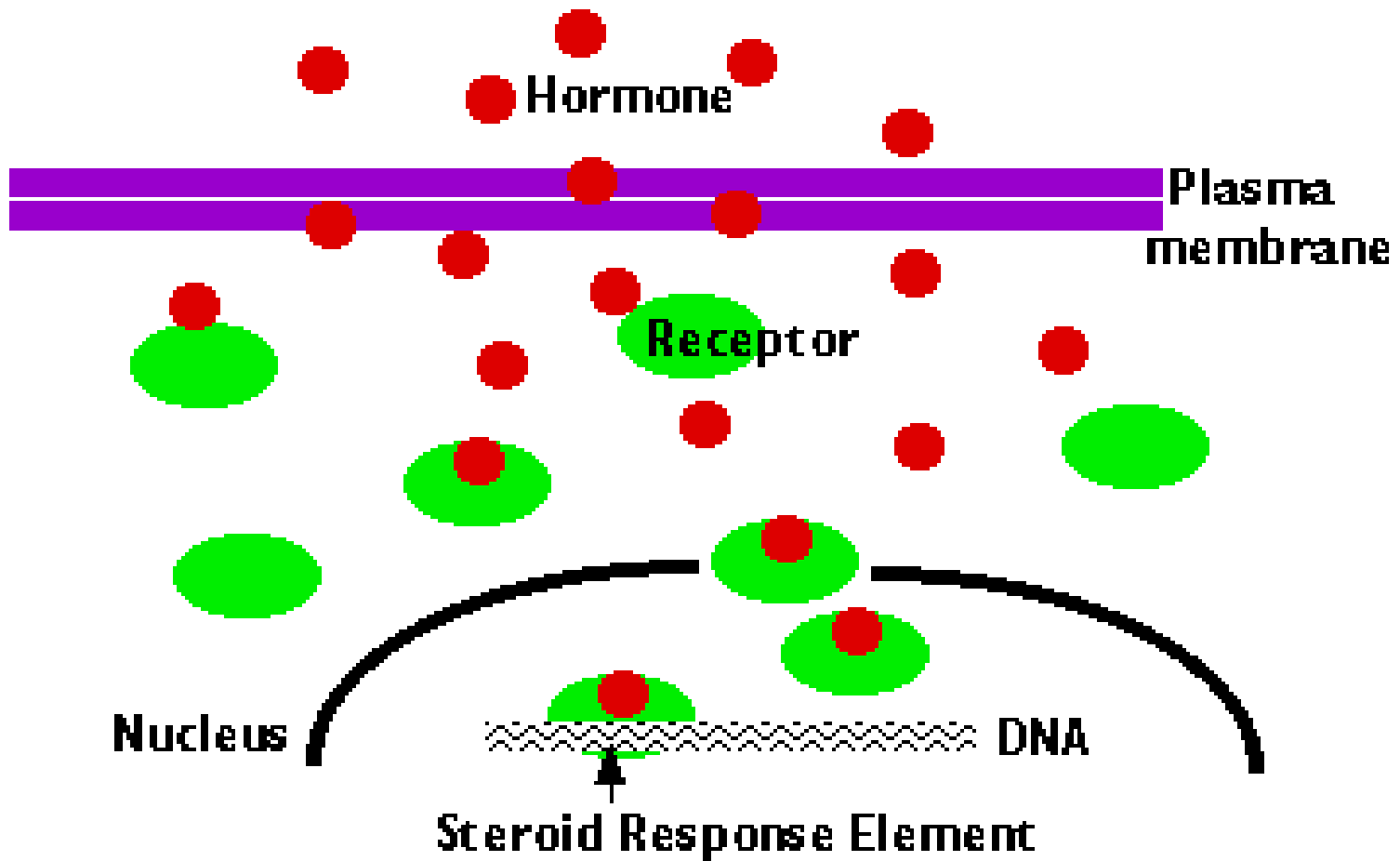
Östrojen ve projesteron overlerden siklik bir şekilde salınır.  
Menstrüel siklusun ilk yarısında östrojen salgısı hakimdir.  
İkinci yarıda ise projesteron siklusu hakim duruma geçer.

Östrojen reseptörleri sitoplazmikdir ve Hsp 90'a bağlıdır.

# Menstrüel Siklus



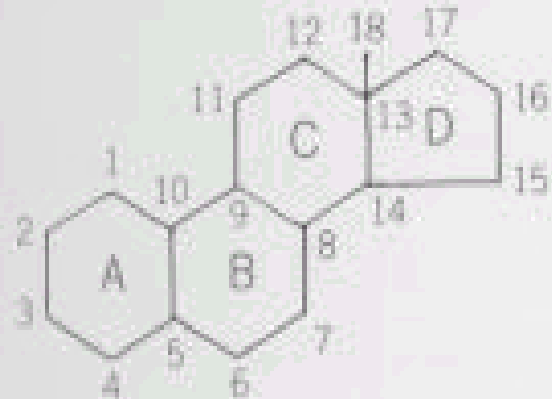
# Reseptörleri



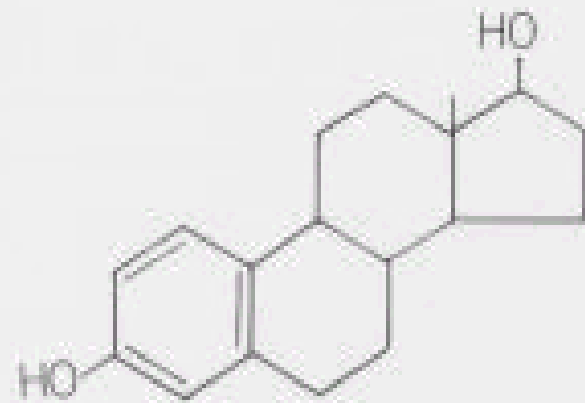
3 tane östrojen bulunmaktadır

**Etki güçleri: Östradiol > Östron > Östriol**

1. En güçlü östrojen hormonu **östradiol**'dur.
2. Östradiol, periferde **17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz** enzimi ile kısmen **östron**'a çevrilir. Postmenopozal kadınlarda en fazla bulunan östrojendir.
3. Östrondan dönüşen **östriol**'un etki gücü hepsinden daha zayıftır.

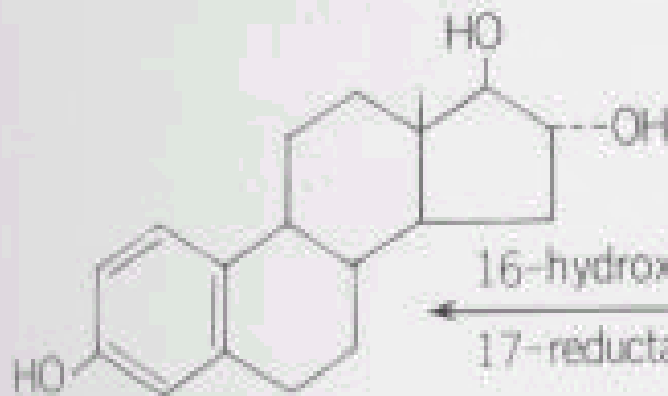


estrane



estradiol-17 $\beta$  (E2)

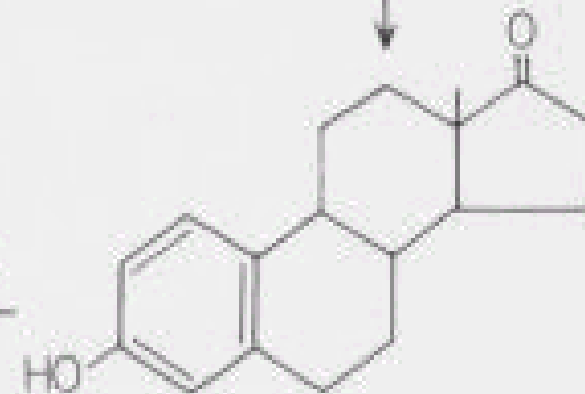
17 $\beta$ -dehydrogenase



estriol (E3)

16-hydroxylase

17-reductase



estrone (E1)

# Over dışı östrojen sentez yerleri

1. **Plasenta**
2. **Adrenal Korteks**
3. **Testisler:** Burada androstendionun küçük bir kısmı östrojene çevrilir.
4. **Periferik dokular:** Özellikle yağ dokusunda androjenler, **aromataz enzimi** tarafından östrojene çevrilmektedir.

# Taşınmaları ve Metabolizmaları

- Östrojenler plazmada **SHBG**'e bağlı olarak taşınırlar ve yine östrojenler kendilerini taşıyan bu proteinin miktarını arttıırırlar.
- Tüm östrojenler karaciğerde sülfürik asit (**sulfotransferaz** enzimi ile) ve glukuronik asitle konjuge edilerek inaktive edilirler.

# Etkileri- 1

- Menstrüel siklusun ilk yarısında fizyolojik önemi bulunur:  
**Endometriyumda** epitel ve stroma hücrelerinde, östrojenlerin etkisi altında **mitoz ve vaskülarizasyon artar**. Bir hücresel **proliferasyon** oluşur ve oluşan bu proliferasyon nedeniyle **endometriyumun kalınlığı artar ve hiperplazi gelişir**. Endometriyum bezleri derinliğine büyür, fakat düz şekillerini korurlar.
- **Vagina epitelinin kalınlaşması ve keratinizasyonunu sağlarlar** (progesteron ise tam tersi azaltır). Hücrelerin glikojen içerikleri artar ve **vajina ortamı asitleşir**. **Vajinanın vaskülaritesini arttırır**.  
Östrojen etkisi altında hücreler **asidofilik** özellik gösterirler.

## Etkileri- 2

- Servikste **sulu mukus salgınımına** neden olur. Mukusun viskozitesi azalır ve elastikiyeti artar.
- Pubertenin başlangıcında **memelerin büyümesi**, östrojenlerin direk etkisine bağlıdır. Östrojenler hem yağ toplanmasını arttırarak hem de meme bezlerinin proliferasyonuna yol açarak memeleri büyütürler. **Östrojenler özellikle duktusların ve stromanın gelişmesini arttırır.**
- Progesteron ve prolaktin ise asinusların gelişmesini sağlar.

## Etkileri- 3

- Myometrium **kontraktilitesini** arttırmırlar.
- Kadınların morfolojik özelliği olan **kalça ve uyluklarda yağ toplanmasına** neden olurlar. Pubertede **uterusun büyümesinden** de östrojenler sorumludur.
- Karaciğerde **hormon ve metal taşıyan proteinlerin sentezini arttırmırlar**. Buna karşılık **albümin sentezini azaltırlar**.
- **2-7-9-10** gibi K vitaminine bağlı **koagölasyon faktörlerinin sentezini arttırmırlar**. **Antitrombin III sentezini azaltırlar**. **Sonuçta kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırırlar**.

## **Etkileri- 4**

- **Kemikten Ca rezorpsiyonunu inhibe ederler.**
- **Anti-aterosklerotik\*** etki gösteren **HDL düzeyini arttıırırlar**, buna karşılık **LDL düzeyini düşürürler.**
- **Anti-insülinik** etki oluştururlar.
- **Prolaktin salgısını arttırır.**
- **Hiperpigmentasyon** yaparlar.
- **Böbrekte su ve tuz reabsorbsiyonunu** arttırır.
- **Anabolik** etki gösterir (androjen kadar değil).
- **Cildin ince kalmasına yol açar.**

# Östrojenlerin praparatları

<b>1. Doğal östrojenler</b>	<b>2. Sentetik-steroid östrojenler</b>	<b>3. Sentetik-nonsteroid östrojenler</b>
Östradiol spionat Östradiol benzoat Östradiol valerat Piperazin östron sulfat Östradioldipropionat	Etinil östradiol Mestranol Tibolon	Dietilstilbestrol Klorotrianisen Metallenestril Dienestrol

# Kullanım Endikasyonları

1. Oral kontrasepsiyon
2. Post menopozal semptomları ve atrofik vajiniti düzeltmek için:
3. Osteoporoz
4. Dismenore
5. Hirsutizm
6. Amenore /Disfonksiyonel uterus kanamaları
7. Kız çocuklarında hızlı büyümeyi durdurmak için
8. Prostat kanseri

# Yan etkileri

- Östrojenlere ait en sık görülen yan etki **bulantıdır**.
- Kolestatik sarılık, **hepatik adenoma ve primer karaciğer kanseri** oluşturabilirler.
- **Endometriyum Ca riskini** arttırırlar.(progesteron ile kombinasyon halinde uygulandıklarında bu etkileri frenlenir)
- **Kolesistopati** (KC'e kolesterol taşınmasında artış)
- **Tromboemboli** insidansında artış
- Baş ağrıları
- **Su ve tuz tutulumu** nedeniyle kilo alımı ve **hipertansiyon**
- **Depresyon ve epilepsi gelişim insidansında artış**

# Kontrendikasyonları

- Endometrium Ca ve premenopozal meme Ca
- Hipofiz adenomu
- Tromboembolik hastalık
- Karaciğer yetmezliği
- Porfiriya
- **Migren**

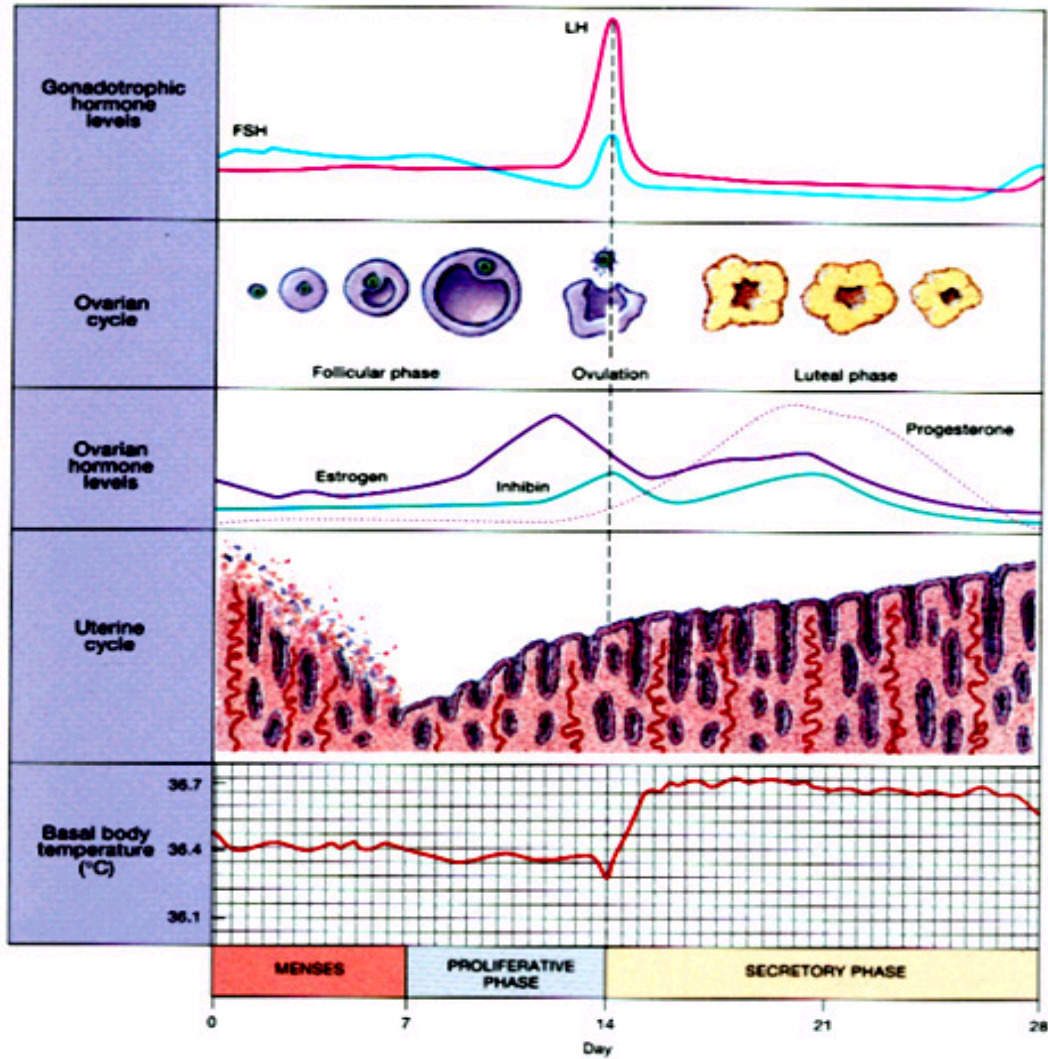
# Projesteron

21 C atomlu bir steroiddir. **Corpus luteumun teka interna hücrelerinde sentezlenir.** Plazmada **transkortin'e** bağlanır. Östrojen gibi overlerden **siklik bir şekilde salgılanır** ve menstrüel siklusun ikinci yarısında artar.

- **Hsp 90** (Heat shock protein 90) üzerinden gen transkripsiyonunu aktive eder.

**Metabolizma:** Karaciğerde parçalanır. Başlıca metaboliti **pregnandiol'dür.**

# Menstrüel Siklus



# Etkileri- 1

- **Progesteronun uterus üzerinde etki gösterebilmesi için, ortamda östrojenin bulunması gerekmektedir. Bu sinerjik etkileşme tek yönlüdür. Çünkü progesteron, östrojenin etkisini antagonize etmektedir.**

**Östrojenin etkisini azaltıcı etkisini şu şekillerde gösterir:**

- Östrojen reseptörlerini azaltır.
- $17\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz (östradiol'ü daha zayıf etkili östron'a çevirir) enziminin aktivitesini artırır.
- Östrojeni parçalayan sulfotransferaz enzimini aktive eder.

## Etkileri- 2

- **T-lenfositleri inhibe** ederek zigotun **implantasyonunu kolaylaştırır. İmmünolojik red reaksiyonunu önler.**
- Serviks salgısının miktarını azaltıp **viskozitesini arttırır.** Sonuçta mukus salgısının elastikiyetini azaltır.
- Uterus **düz kaslarını inhibe** ederek gevşetir.
- **Fallop** borusunun **motilitesini** ↓ (östrojenler ise↑).

## **Etkileri- 3**

- **Termojenik** etkisi bulunmaktadır.
- **Natriüretik** etki gösterir. Östrojen ise tam tersi etki gösterir.
- **Solunumu stimüle eder.**
- Yüksek dozda **SSS depresyonu** oluşturur.  
**Medroksiprogesteron antiepileptik** olarak denenmektedir.
- **İnsülin salgısını artırır.**

# Preparatları

<b>Testosteron Türevleri</b>	Etisteron / Dimetisteron
<b>19-Nortestosteron Türevleri:</b> Testosteron türevleri ile birlikte ovülasyonu inhibe ederler.	<b>Dezjestrel</b> / Noretindron / Noretinodrel /Etinodiol / Linestrenol / Alilestrenol /Norgestrel
<b>Gonan Türevleri</b>	Jestoden (en güçlü)
<b>Progesteron Türevleri:</b> Androjenik etkisileri çok azdır/yoktur. Ovülasyonu inhibe etmezler. Teratojenik etkileri en azdır.	<b>Medroksiprogesteron</b> / <b>Didrojesteron</b> / <b>Jestonoron</b> / Klormadinon / Mejestrol

# **Kullanım endikasyonları**

- Oral kontrasepsiyon
- Hiperplastik endometriyuma bağlı disfonksiyonel kanamalar
- Laktasyonun supresyonu
- Hipoventilasyon tedavisi

# Oral Kontrasepsiyon



# Yan etkileri

- ◆ Akne ve saçlarda yağlanma
- ◆ Karaciğer bozukluğu ve kolestatik sarılık
- ◆ Aterosklerotik değişimler
- ◆ Vajina atrofisi
- ◆ Teratojen etkiler

# **Anti- Projesteron İlaçlar**

## Mifepriston (RU-486)

**Progesteron ve glukokortikoid reseptör blokörüdür.**

- Menstrüel siklusun luteal döneminde uygulandığında, endometriyum üzerindeki progesteron etkisini bloke ederek menstürasyonu başlatır ve implantasyon olmuşsa onu bozar (**postkoital kontrasepsiyon**).
- **Gebeliğin ilk haftalarında abortus oluşturur** (uterus kontraksiyonlarını etkilemez, yani ölü fetus uterus içinde kalabilir).
- Plasentadan hCG ve plasental laktojen salınımında inhibisyona yol açar.

## **Trilostan:**

3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz enzim inhibitörüdür.

## **Epostan:**

Progesteron reseptör blokörüdür.

# **Anti- Östrojenik İlaçlar**

**\* Klomifen sitrat**

**\* SERM'ler:**

**\* Tamoksifen**

**\* Toremifen**

**\* Raloksifen**

# Klomifen Sitrat-1

- ➔ Hipotalamustaki **östrojen reseptörlerini bloke** ederek, kanda dolaşan **östrojenlerin GnRH salınımı üzerindeki frenleyici etkilerini ortadan kaldırır**. Bunun sonucunda hipofizden **aşırı bir LH ve FSH salınımı olur (ovülasyon indüksiyonu)**.
- ➔ **Periferik yapılar üzerinde de anti-östrojenik etki oluşturur**. Fazla gonadotropin salınımı ile **overler aşırı stimüle** olur. Bu nedenle **kısırlık tedavisi** için kullanılır. Fakat aşırı stimülasyona bağlı olarak; kistler ve **multipl ovülasyon** gelişebilir (ikiz-üçüz doğum insidansı yükselir).

## **Klomifen Sitrat-2**

- **Başlıca yan etkisi menapoza benzer** belirtilerdir (sıcak basması gibi).
- **Overde büyüme ve kist oluşumu**, buna bağlı karın ağrısı ve assit gelişebilir.
- Karaciğer hastalığı ve over kisti olanlarda kullanılması kontrendikedir

# Tamoksifen Sitrat

- **Periferde** hedef hücrelerinde **östrojen reseptörlerini bloke** eder. Fakat bazı etkileri parsiyel agonisttir.
- **Postmenapozal dönemdeki meme kanseri** olgularında kullanılır. **Östrojen reseptörü sayısı** ne kadar fazla ise o kadar güçlü etki yapar.
- **En sık oluşan yan etkisi**; bulantı-kusma ve sıcak basmasıdır.
- Menstrüasyon bozukluğu ve vajinal kanama oluşturabilir.
- Endometriyum **Ca gelişim insidansını arttırabilir** (agonistik etkisinden dolayı).

# Raloksifen

Selektif E(Ö)strojen Reseptör Modölatörüdür (**SERM**).

**Meme ve uterusu antagonist, kemik ve lipid metabolizmasında agonist etkilidir.**

**Postmenapozal osteoporozun tedavisinde kullanılır.**

# **Aromataz İnhibitörleri**

**Formestan / Anastrozol / Eksemestan/ Fadrozol/  
Testolakton/ Vorozol/ Letrozol**

Meme kanseri ve metastazlarının tedavisinde  
kullanılırlar.

# **Oral Kontraseptifler**

## **(Östrojen + Progesteron Kombinasyonları)**

Oral kontraseptifler adetin 1. veya 5. Gününden itibaren hergün **düzenli** 1 tablet alınarak kullanılır. 28 gün düzenli alınan formları alışkalığın değişmemesi için 7 adet boş (plasebo) tablet içerir.

Kombine preparatlar monofazik (sabit doz), bifazik veya trifazik doz içerirler.

**Minik hap (minipil)** sadece projesteron içeren ilaçlardır. Laktasyonda ve östrojen alamayan hastalarda kullanılır.

# Genital Organlardaki Etkileri

1. Overleri küçültür, **ovülasyonu inhibe** ederler.
2. Servikte hiperplazi ve polip oluşumu, ayrıca **koyu mukus salınımını** yol açarlar.
3. Endometriyumda **atrofi** oluştururlar.
4. Fallop tüplerinin **motilitesini azaltırlar**.
5. Vajinada keratinizasyonu inhibe ederler. **Mukozada kuruma ve atrofi gelişir**.
6. **Memelerde büyüme** yaparlar.

## Diđer yararlı etkileri

1. Memede fibroadenom ve fibrokistik hastalık gelişim insidansında azalma
2. Endometriyum ve over kanseri, over kisti ve endometriyozis riskinde azalma
3. Ektopik gebelik insidansında azalma
4. Polikistik over sendromu olan hastalarda hirsutizmi düzeltirler

# Yan etkileri- 1

- **Serviks kanser ve karaciğer kanseri** insidansında artış
- **Tromboembolizm:** Operasyonlardan 3-4 hafta önce ilaç bırakılmalıdır.
- Kolestatik sarılık ve kolesistopati
- Erkek çocuklarda kongenital anomali insidansında artış
- Hipertansiyon

## Yan etkileri-2

- Laktasyonun inhibisyonu
- Trigliserit düzeyinde yükselme ve insülin rezistansı
- Ara kanaması / memelerde dolgunluk ve duyarlılık
- Bulantı / Depresyon / Pigmentasyon / iştah artması
- Başağrısı ve subaraknoid kanama insidansında ↑

# Kontrendikasyonları

## Kesin Kontrindikasyonları

1. Tromboembolizm
2. Koroner kalp hastalığı
3. Konjestif kalp yetmezliği
4. Meme ve endometriyum  
Ca
5. Hipofiz adenomu
6. Aktif karaciğer hastalığı
7. Gebelik
8. Tanı konulmamış vajinal  
kanama

## Nısbı Kontrindikasyonları

1. Migren
2. DM
3. Safra kesesi hastalığı
4. Hipertansiyon
5. Hiperlipidemi
6. Orak hücreli anemi