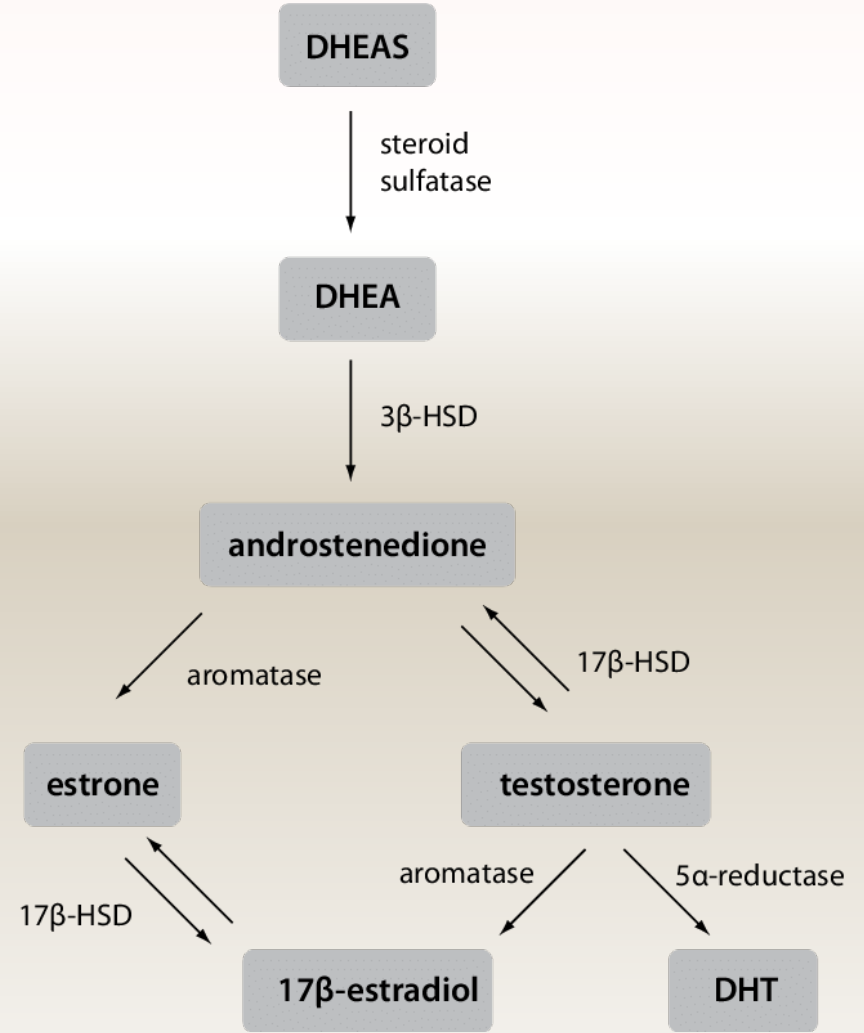


ESTROJENLER (ÖSTROJENLER)

ESTROJENLER

- 17β -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 AT₁ 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**.

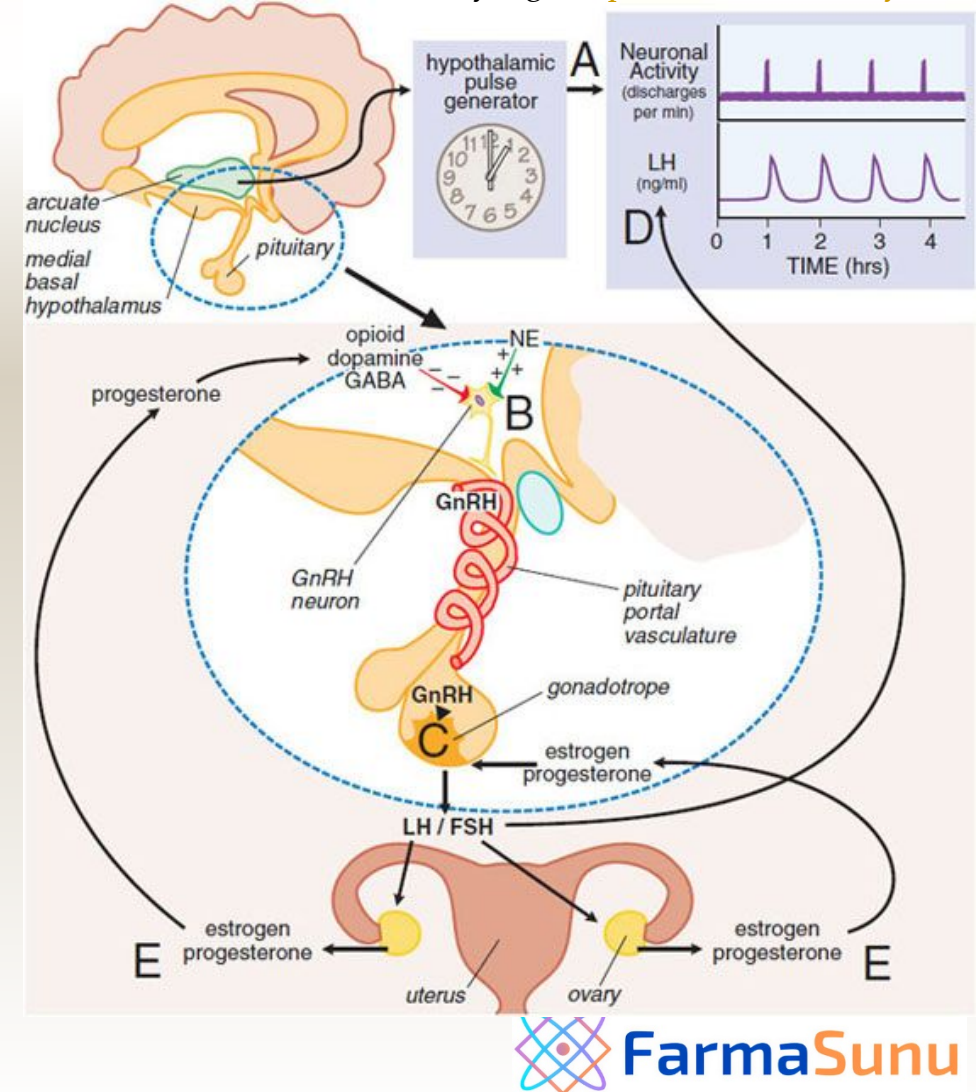
ETKİLERİ

- 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) salgılamasına 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 estrogen ve progesteronun overler tarafından üretimini düzenler. GnRH salgılanması aralıklı olduğu için, LH ve FSH salgılanması da pulsatıldır.
- Progesteron başta olmak üzere over steroidleri GnRH salgılanmasının sıklığını düzenler. Ergenlik döneminde atım jeneratörü etkinleştirilir, hipofiz ve over hormonlarının döngüsel profillerini oluşturur.

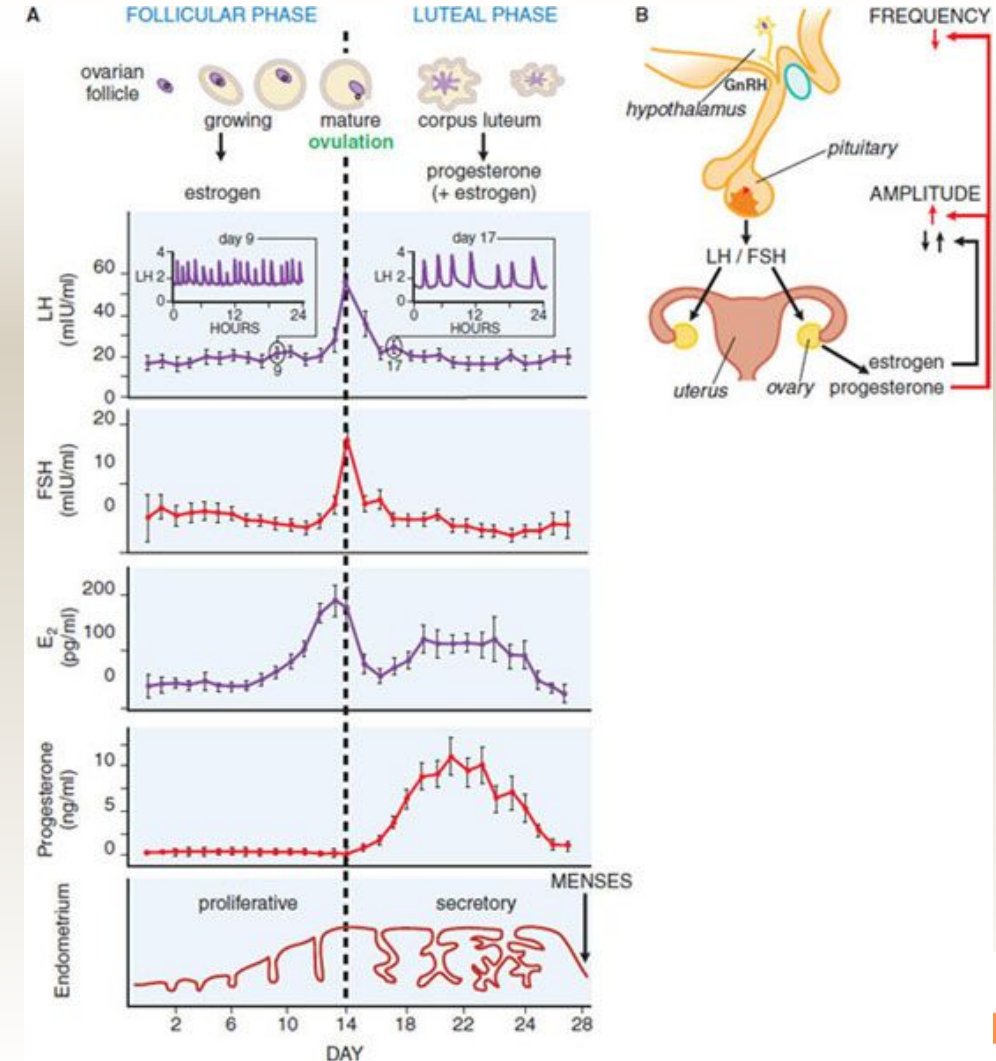
Görselin kaynağı: <https://basicmedicalkey.com/>



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.

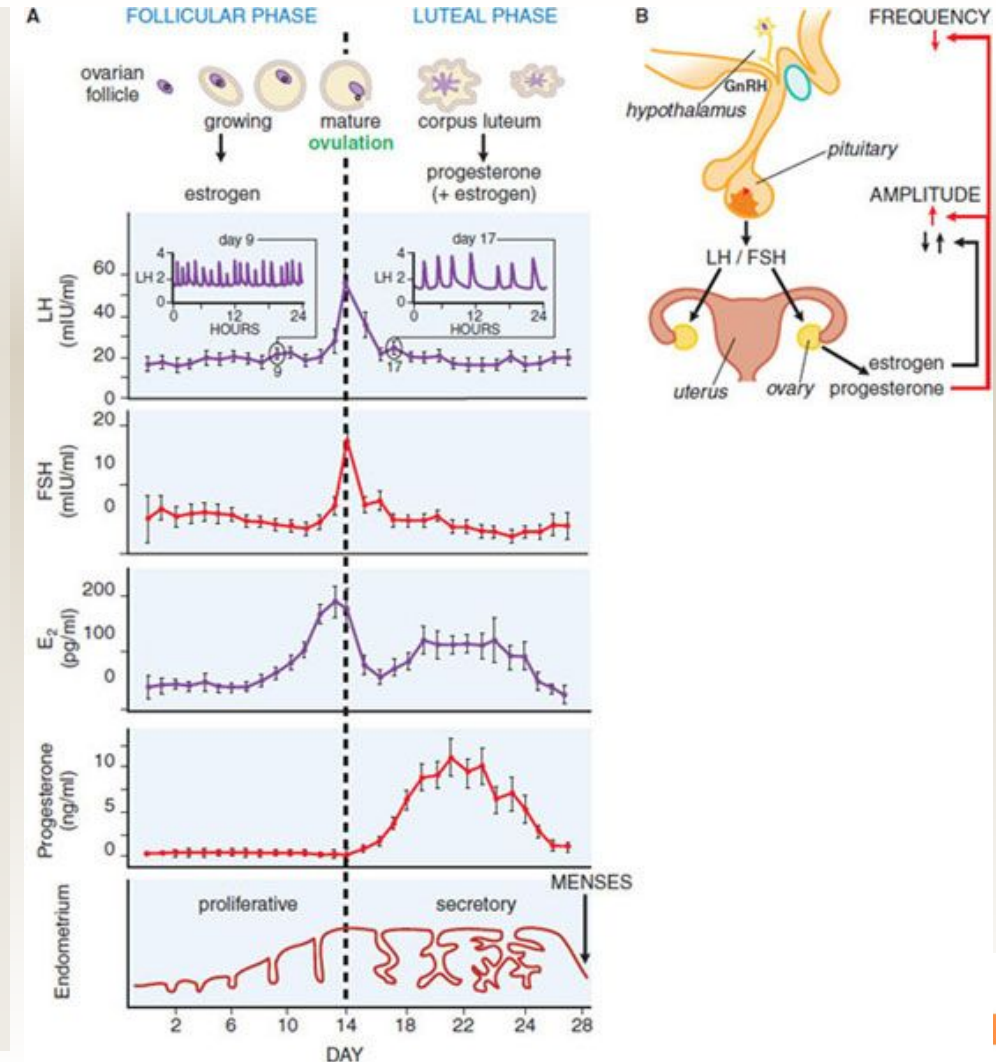
Görselin kaynağı: <https://basicmedicalkey.com/>



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.

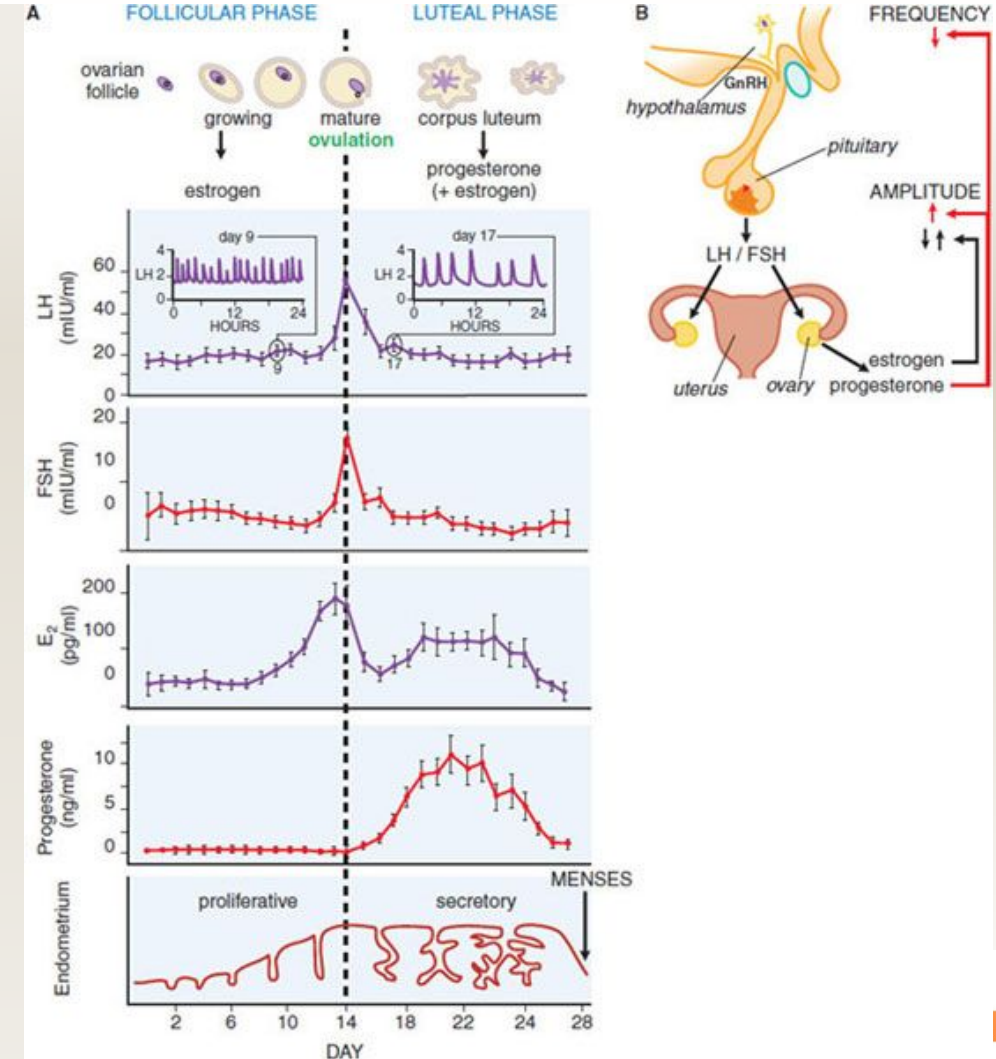
Görselin kaynağı: <https://basicmedicalkey.com/>



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 aracılığıyla 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 projesteron 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 projesterona yanıt vermesini sağlayacak projesteron reseptörünün indüklenmesidir.

Menstruel Döngü Kontrolü

- Döngünün luteal evresinde, artmış progesteron farklılaşmayı uyararak östrojenlerin 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, östrojen ve progesteron sentezinin başlıca yeri haline gelir.

Estrojen Reseptörleri

- Estrojen Reseptörü –1: ER α
- Estrojen Reseptörü –2: ER β
- ER α 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 β en fazla prostat ve overlerde, daha az olarak ise akciğer, beyin, kemik ve damarlarda eksprese edilir.
- ER α '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 α veya ER β homodimerleri ve ER α /ER β 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 ağmaz 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

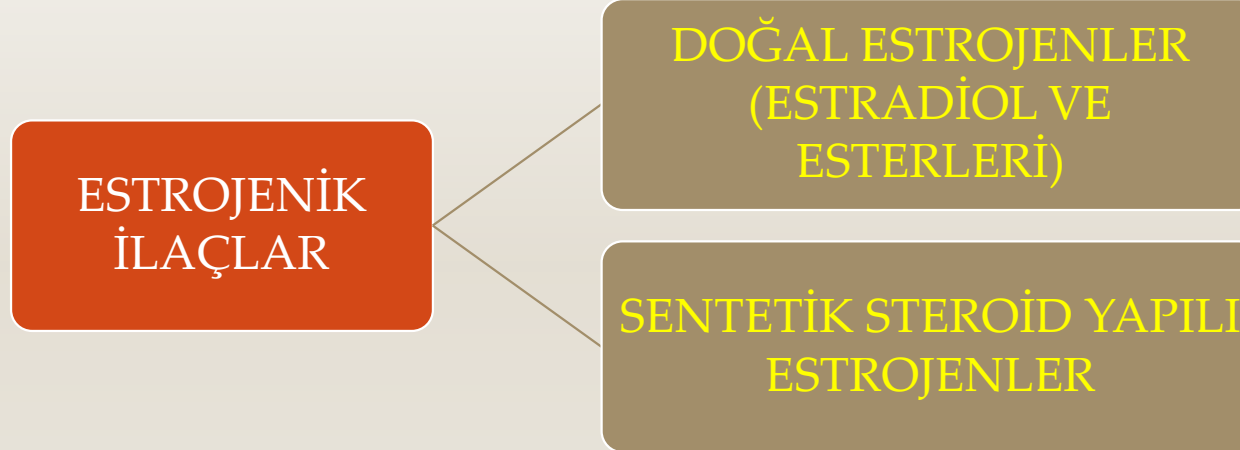
- Estradiol, etinil estradiol ve diğler estrojenler **plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar**. Estradiol ve diğler doğal estrojenler başlıca SHBG'ye bağlanırlar. (Etinil estradiol SHBG'ye değil, büyük oranda serum albüminine bağlanır.)
- Boyutları ve lipofilik oluşu nedeniyle, serbest estrojenler **hızlı ve yaygın dağılım** gösterirler. Estrojenler, dakikalarla ölçülen bir plazma yarılanma ömrü ile **hızlı karaciğler biyotransformasyonuna** uğrarlar. Estrojenler ayrıca karaciğerde sülfat ve glukuronür konjügasyonu, konjugatların bağırsağı safrayla salgılanması ve bağırsaklarda hidrolizin ardından geri emilim yollarıyla enterohepatik dolanıma da uğrarlar.
- Estradiol öncelikle 17β -hidroksisteroid dehidrojenaz tarafından estrona dönüştürülür, bu ise 16α -hidroksilasyon ve 17-keto redüksiyon tarafından idrardaki başlıca metabolit olan estriole dönüştürülür; idrarda çok sayıda sülfat ve glukuronür 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 estrojenler 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 prostojenik 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 rahatlama 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, estrojen 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 estrojen 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 estrojenler 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 siklуста 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 etiyolojisi 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 MÜSTAHLARLARI

ETKEN MADDE	MÜSTAHLAR
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

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