

Jinekolojide Kullanılan Östrojen ve Progestinler

Using Estrogens and Progestins in Gynecologic Practice

Sezai ŞAHMAY^a

^aReproduktif Endokrinoloji BD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sezai ŞAHMAY
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Reproduktif Endokrinoloji BD,
İstanbul, TÜRKİYE
sahmay@yahoo.com

ÖZET Östrojenler ve progesteronlar steroid hormonlardır. İnsanda 3 tip doğal östrojen vardır: Östron, östradiol ve östriol. Reprodüktif dönemde baskın olan östradiol, over folliküllerinden salgılanır. Östrojenler doğum kontrol hapları olarak, ayrıca disfonksiyonel kanamalar, gonadal yetmezlik ve postmenopozal hormon tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan östrojenler natürel ya da sentetik olabilir. Korpus luteum hormonu olarak bilinen progesteron overler ve adrenal bezden salgılanır. Progesteronun esas metabolizma yolu pregnanediol'dür. Progestin, progestagen ve gestagen, sentetik moleküllerdir. Progestinler de doğum kontrol hapları olarak ve disfonksiyonel kanamalar, gonadal yetmezlik ve postmenopozal hormon tedavisinde kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Östrojen; progesteron; klinik kullanım

ABSTRACT Estrogens and progestogens are steroid hormones. Natural estrogens are estron, estradiol and estriol in humans. Estradiol is that dominant in reproductive period is secreted from ovaries. Estrogens are used in contraceptive pills, in addition therapies of disfunctional hemorrhages, gonadal insufficiencies and postmenopausal hormone replacement. Used estrogens in clinical practices are natural or synthetic. Progestogen that known corpus luteum hormone is secreted from ovaries and adrenal gland. Its main metabolic pathway is pregnanediol. Progestin, progestagen and gestagen are synthetic molecules. Also progestogens are used in contraceptive pills and in therapies of disfunctional hemorrhages, gonadal insufficiencies, postmenopausal hormone replacement.

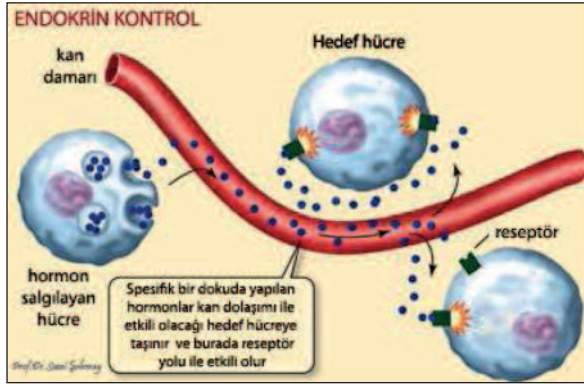
Key Words: Estrogen; progestogen; using in clinical practice

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2012;5(3):1-13

HORMONLAR HAKKINDA GENEL BİLGİ

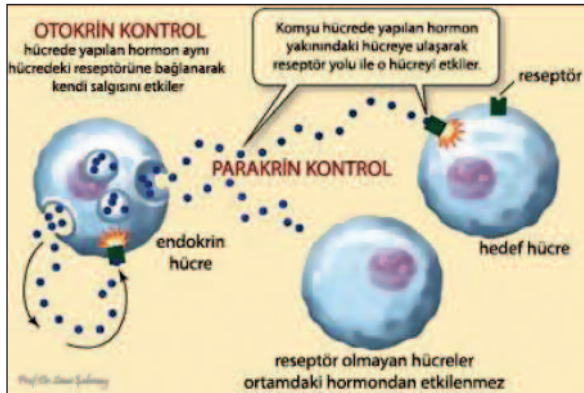
Mesaj taşıyan bileşiklere hormon denir. Hormonlar endokrin doku adı verilen özel bir dokuda, bir uyarı ile yapılıp, salgılanırlar ve kan dolaşımı ile etki edecekleri hedef dokulara, hücrelere taşınırlar. Hormonlar, hedef hücrelerde bu hormona spesifik reseptörlerle etkileşerek o hücrede bir biyolojik aktiviteyi başlatırlar.¹

Yukarda görüldüğü gibi klasik hormon tarifinde yani **endokrin kontrolde**, özel bir dokuda yapılan hormon kan ile etkili olacağı uzaktaki bir hedefe taşınmaktadır (Şekil 1). Ancak hormonların lokal olarak buldukları bölgede ve hatta bizzat yapıldıkları hücreyi etkiledikleri de bilinmektedir. Bir hormonun yapıldığı hücreden komşu hücreleri etkilemesine **parakrin kontrol**, hormonun yapıldığı hücreyi etkilemesine de **otokrin kontrol** adı verilir (Şekil 2).



ŞEKİL 1: Endokrin kontrol. Spesifik bir dokuda yapılan hormonlar, kan yolu ile etkili olacağı hedef hücreye taşınarak etkili olur.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekoloji.ozel.turkiyeklinikleri.com/>)



ŞEKİL 2: Parakrin ve otokrin kontrol. Komşu hücrelerin birbirini etkilemesi, parakrin kontrol, hücrenin bizzat kendi sekresyonu tarafından kontrol edilmesi otokrin kontrol adını alır.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekoloji.ozel.turkiyeklinikleri.com/>)

Hormonların esas fonksiyonu organizmada denge-nin korunmasıdır. Bunu da başlıca 2 yolla yaparlar.¹

1. Biyokimyasal reaksiyonların regülasyonu. Yani hedef dokularda enzimleri kontrol ederek biyokimyasal olayları aktive veya inhibe ederler.

2. Organizmada büyüme, olgunlaşma, farklılaşma, rejenerasyon, üreme, pigmentasyon, davranış ve metabolizma gibi olayları düzenlerler.

Esas olarak endokrin aktivite gösteren organlar ve salgıladıkları hormonlar Tablo 1'de görülmektedir.

OVERLER

Overler hem gamet yapımı, hem de hormon yapımı gibi iki önemli role sahiptir. Overlerde temel reproduktif ünite foliküllerdir. Folikül, basal membranla teka hücrelerinden ayrılmış olan granüloza hücreleri ile çevrili

oositten ibarettir. Over stroması, gelişmekte olan foliküllerin teka hücrelerinden oluşur.²

Gelişen foliküllerden östradiol; korpus luteumdan östradiol ve progesteron; stromadan ise androjenler salgılanır. Stromadan androjen salgısı, anovülasyonda ve menopozda da devam eder.

Menopoz sonrasında sadece over stroması kaldığından androstenedion ve testosteron sekresyonu devam eder. Bir başka ifade ile menopoz sonrası over fonksiyonları bir ölçüde devam eder, ancak foliküler gelişim olmaz.³

Overlerin esas sekresyonu olan östrojenlerin sentezi foliküldeki teka ve granüloza hücrelerinin işbirliğini gerektirir. Östrojen sentezi için, komşu 2 hücre, hem teka ve hem de granüloza hücrelerinin işbirliği parakrin kontrol için iyi bir örnektir. Bundan başka, hem FSH ve hem de LH etkisi gereklidir. LH etkisi ile teka hücrelerinden androjen, ve bu androjenin granüloza hücrelerinde FSH etkisi ile aromatize edilerek östrojene dönüşümü gerçekleşmektedir.³⁻⁵ Bu olay iki gonadotropin iki hücre teorisi olarak isimlendirilir (Şekil 3).

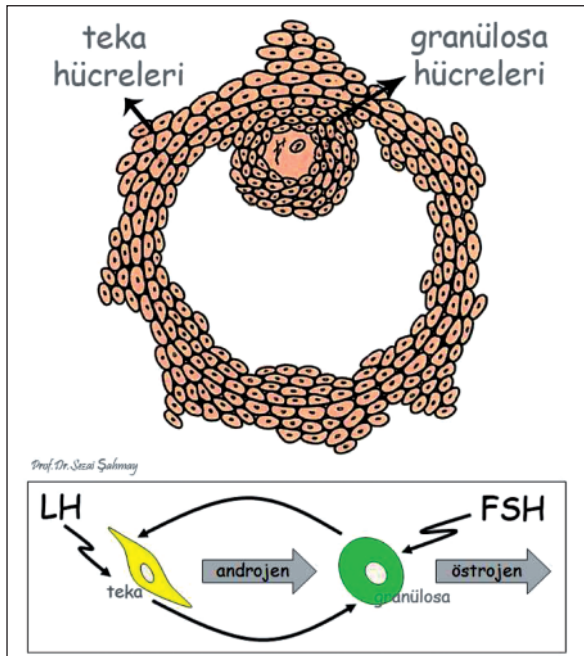
STEROİD HORMONLAR

Steroidler lipidlerin bir alt grubu olup, yaşam için esastır. Vücutta yaklaşık olarak 30 steroid hormon yapılıdır. Steroidler yağda erirler ve önemli bir bölümü plazmada bulunan **steroid-bağlayıcı globulin** adı verilen taşıyıcı proteinlere ve **albumine** bağlanarak taşınırlar. Bu bağlanmanın nedeni bilinmemektedir. Ancak bu bağlanma, hormonun biyolojik aktivitesini kontrol altında tutarak ani ve aşırı reaksiyonları kontrol eder, hızla metabolize olmalarını engelleyerek daha uzun süreli etkili olabilmelerini sağlar. Bu rezervuara benzer bir sistem olup, hormonların daha sabit bir düzeyde etkili olmalarına neden olur.⁶

Steroid hormonlar adrenal korteks, testis, ovaryum ve gebelikte plasentadan sentez edilirler. Steroid hormonların önemli bir dönüşüm yeri de yağ dokusudur. Özellikle androjenlerin, östrojene dönüştüğü, östradiolün daha zayıf formu, östrona dönüştüğü, zayıf bir androjen olan DHEA'nın daha güçlü androjene dönüştüğü bir dokudur (Şekil 4). Steroid hormonlar; androjenler, östrojenler, progesteron, glikokortikoidler ve mineralokortikoidlerdir.

Tüm steroid hormonlar, temel olarak benzer yapıya sahiptir. Temel yapı **perhidrosiklopentanfenantren** molekülüdür. Bu üç adet 6 karbonlu halka ve bir 5 karbonlu halkadan yapılmıştır.⁷

TABLO 1: Temel endokrin organlar ve ürettikleri bazı hormonlar.	
Endokrin organ	Salgıladığı hormon
Hipotalamus	Serbestleştirici ve inhibe edici hormonlar (TRH, GnRH ve PIF gibi)
Hipofiz	Tropik hormonlar (ACTH, GH, PRL, FSH, LH gibi), ADH, Oksitosin.
Adrenal guddе	Mineralokortikoidler (Aldosterone), Glikokortikoidler (Kortisol), Katekolaminler (Epinefrin, norepinefrin) Androjenler (Testosteron, DHEA, Androstenedion) Östrojen
Tiroid guddesi	Tiroksin, Triiyodotironin.
Paratiroid guddе	Parathormon.
Gonadlar	Testosteron, Östradiol, Progesteron
Pankreas	İnsülin, glukagon.



ŞEKİL 3: İki hücre iki gonadotropin teorisi. Östrojen sentezi için, LH etkisi ile teka hücrelerinden androjen, ve bu androjenin granülosa hücrelerinde FSH etkisi ile aromatize edilerek östrojene dönüşümü gerçekleşmektedir.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekolojiozel.turkiyeklinikleri.com/>)

Seks steroidleri, karbon atomlarının sayısına göre 3 ana gruba ayrılır.

a. 21 karbon atomlular: Temel yapı **pregnan** çekirdeğidir. Kortikoidler (glikokortikoid, mineralokortikoid) ve progestinler (progesteron, 17- α hidroksiprogesteron ve 20- α hidroksiprogesteron) bu gruba girer.

b. 19 karbon atomlular: Temel yapı **androstane** nükleusudur. Tüm androjenler (dehidroepiandrosteron, androstenodion, testosteron) bu gruba girer.

c.18 karbon atomlular: Temel yapı **estrane** nükleusudur. Östrojenler (östron, östradiol, östriol) bu gruba girer.⁴

ÖSTROJENLER

İnsanda 3 tip natürel östrojen vardır.

1. Östron. Over ve periferde yapılan ve postmenopozal dönemde dominant olan östrojen tipidir.

2. Östradiol: Reprodüktif dönemde esas ovarial sekresyondur.

3. Östriol: Östron ve östradiolun metabolitidir. Ayrıca gebelikte plasentadan salgılanır.³

Reprodüktif dönemde östrojenlerin esas kaynağı over folikülleridir. Overlerden salgılanan esas östrojen **östradioldür**. Kadınlarda bir ikinci östrojen kaynağı ise ekstraplandüler dokudur. Ekstraplandüler dokuda (yağ



ŞEKİL 4: Yağ dokusu bir endokrin glanda benzer aktivite gösterir.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekolojiozel.turkiyeklinikleri.com/>)

dokusu, iskelet kasları, karaciğer) androstenodiondan **östron** yapılır. Beynin bazı bölgelerinde androjenlerin östrojenlere dönüşümü ve ayrıca erkeklerde testiste az miktarda östradiol yapımı söz konusudur. **Östriol** ise östron ve östradiolün metaboliti olup, over sekresyonu değildir. Ancak gebelikte fetoplasental ünite de östriol yapımı söz konusudur. Östradiolün %95'i folikül ve korpus luteumdan gelir. Bu östradiolün %15'i östron olarak dolaşıma geri döner, Östron'un östradiol'e dönüşümü de ancak %5 kadardır.⁸⁻¹⁰

Östrojenlerin dolaşımdaki yarı ömrü 20-70 dakikadır. Östrojenler sülfürik asit veya gliküronik asitle veya ikisi ile birlikte bağlanarak enterohepatik dolaşıma girer. Östrojenlerin C-16'daki bu hidroksilasyonu ile östriol'e dönüşümü en fazla karaciğerde olur. Östrojenlerin %60-80'i idrar ve %10 kadarı da feçesle atılır.¹¹

Östrojenlerin bir diğer katabolik yolu ise C-2 ve C-4'deki hidroksilasyonu ile oluşan katekolöstrojenler'dir.

Östrojenler; meme gelişmesi, kadın tipi yağlanma, kemik gelişmesi ve şekillenmesi (pelvis tipi), kılların büyümesi ve kıllanma şekli ve pigmentasyondan sorumludur (Tablo 2).

TEDAVİDE ÖSTROJENLER

Östrojenler, başta doğum kontrol hapları olmak üzere, disfonksiyonel kanamalar, gonadal yetmezlik ve postmenopozal hormon tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.¹²⁻²⁰

Tedavide kullanılan östrojenler genelde natürel ve sentetik olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Natürel olanlar genelde postmenopozal hormon replasman tedavisinde, sentetik olanlar da oral kontraseptiflerde tercih edilmektedir. Östradiol esterlerinin etkileri uzun sürelidir. Valerate hariç, diğerleri parenteral kullanılır. Mestranol, etinil östradiola dönüşerek etkili olur. Tablo 3'te natürel ve sentetik östrojenler gösterilmiştir.²¹⁻²⁵

Östrojen seçiminde, genelde östrojenik aktivite gücünün de rolü vardır, kontrasepsiyon amacıyla, ovülasyonu baskılayacak kadar kan düzeyi sağlanması gerekirken, postmenopozal hormon replasman tedavisinde daha küçük dozlar yeterli olabilmektedir. Bu nedenle ovülasyon inhibisyonu gibi amaca ulaşmak için daha yüksek dozlar gerektiğinde daha potent olan sentetik östrojenler tercih edilmektedir. Tablo 4'te farklı östrojenlerin klinik eşdeğer dozları belirtilmiştir. Ancak burada eşdeğerliklerin incelenmesinde önemli bir özelliği belirtmek gerekir.²⁶⁻²⁹

Eşdeğerlik hesaplamalarında kemik üzerine etki dozu, ovülasyonu inhibisyon dozu, endometriumu proliferen eden doz gibi alınan kritere göre bu hesaplamalar değişebilmektedir. Bir başka ifadeyle farklı kriterlerde farklı eşdeğerlik dozları bulunabilir. Bu nedenle literatüre bakıldığında farklı rakamlarla karşılaşmak mümkün olabilir.^{30,31}

Yıllardır ülkemizde de sıklıkla kullanılan konjuge östrojenler dendiğinde farklı östrojen komponentlerinin yanında pekçok metabolit varlığı ifade edilmektedir.

Konjuge östrojenlerde, %50 sodyum östron sülfat, %25 sodyum equin sülfat, %15 dehidro equin sülfat ve 7 başka östrojen var. Equin sülfat ve dehidroequin sülfat insanda yoktur. Tablo 5'te konjuge östrojenlerin içeriği görülmektedir.^{4,32}

PROGESTERON

Progesteron, **korpus luteum hormonu** adını da alır. Progesteron overler ve adrenal güddeden salgılanır. Steroidlerin progesteron'a periferik konversiyonu söz konusu değildir. Foliküler fazda over ve adrenallerden eşit olarak salgılanır. Foliküler fazdaki günlük sekresyon miktarı 2-3 ng'dır. Esas progesteron salgısı ovülasyondan hemen önce dominant folikülden başlar. Luteal fazda ise günlük sekresyon miktarı 20-30 ng. olup, siklus boyunca en yüksek değere ovülasyondan yaklaşık olarak bir hafta sonra ulaşır (Şekil 5). Dolaşımdaki yarı ömrü 25-30 dakika kadardır.^{9,16,33}

Progesteronun esas metabolizma yolu **pregnenediol**'dür. Progesteron'un %10-20'si pregnenediol olarak atılır. Ovülasyon öncesinde idrardaki pregnenediol miktarı 1 mg/gün'den azdır. Ovülasyon sonrasında ise 3-6 mg/gün'e ulaşır. **Pregnanetriol** ise, 17-alfa-hidroksiprogesteron'un idrar metaboliti olup, adrenogenital sendromda klinik önem taşır. Fakat 17-alfa-hidroksiprogesteron daha sensitiftir. Normalde 100 ng/dl.den azdır, luteal fazda 200 ng/dl. kadar olur. Adrenal hiperplazide ise 50-400 kat kadar artış gösterir.

Progesteron, östrojen etkisi altında kalmış endometriuma etki ederek, gland gelişimi ve stromal hücrelerin desidualizasyonuna neden olur. Embriyo implantasyonu için endometriumdaki sekretuar değişiklikler progesteron etkisi ile oluşur. Östrojen etkisi olmadığı takdirde progesteron reseptör yoğunluğu çok azdır, östrojen etkisi altında progesteron reseptörlerinde artış görülür. Progesteron'un etkileri toplu olarak Tablo 6'da görülmektedir.^{34,35}

TABLO 2: Kadınlarda östrojenlerin etkileri.

Genel etkiler
Dolaşım ve hücre permeabilitesini artırır.
Hücrede amino asit, karbonhidrat ve lipid birikimini sağlar.
Hücre oksidasyonunu ve ATP sentezini artırır.
Hücrelerde RNA ve protein sentezini sağlar.
Sodyum ve su retasyonuna yol açar.
Sekonder seks karakterlerini oluşturur.
Dişlilik özelliklerini (duygusallık, yumuşak deri, yuvarlak hatlı kadın vücut şekli)
Büyümeyi sağlar.
Uzun kemiklerde epifizlerin kapanmasını sağlar.
Kemik kütlelerinin korunmasında yardımcı olur.
PRL sekresyonunu uyarır.
Karaciğerde SHBG, Tiroid bağlayıcı globulin, koagülasyon faktörleri, plasminojen ve HDL yapımını artırır. Antitrombin III ve LDL yapımını azaltır.
Glikoz toleransını azaltır.
Koagülabiliyeti artırır.
Basal vücut ısısını düşürür.
Vulva ve Vajina
Gelişimini sağlar
Süperfiyel hücreleri artırır, asidofil ve piknotik indeks artar.
Glikojen deposu artırır ve vajina pH 3.8-4.5 arasında muhaşaza edilir.
Vajinal mukozanın sağlamlığını sağlar.
Serviks
Servikal kanalda dilatasyon sağlar.
Servikal mukus miktarını ve akışkanlığını artırır.
Servikal mukus kurduğunda eğreltiotu manzarası oluşmasını sağlar.
Endometrium
Proliferasyon: Glandüler epitel ve stromada mitozu artırır, hücreler tabakalar oluşturur.
Reseptör oluşumuna yol açar.
Myometrium
Uterusun gelişmesini sağlar, infantil uterusu erişkin şekle dönüştürür. Myometrial aktivitenin amplitüd ve frekansını artırır.
Oksitosine cevabı artırır.
Dolaşımı artırır.
Reseptör yapımını artırır.
Tuba uterinalar
Silyaların gelişimine, sekretuar aktivitenin artışına ve tubal motilitenin artışına neden olur.
Vaskülariteyi artırır.
Overler
Büyüme ve reseptör oluşumunu uyarır.
Memeler
Memelerin gelişimine yol açar. Vaskülariteyi artırır, duktal lobular- alveolar büyüme ve yağ dokusunun dağılımını sağlar.
Areolada pigmentasyon sağlar.

TEDAVİDE PROGESTERONLAR

Progestinler, başta doğum kontrol hapları olmak üzere, disfonksiyonel kanamalar, gonadal yetmezlik ve postmenopozal hormon tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.³⁶⁻³⁸

Progesteron deyimi ile sadece overden salgılanan hormon ifade edilmektedir. Buna karşılık, **progestin**, **progestagen** ve **gestagen** deyimleri ile progesteron etkisine sahip diğer sentetik moleküller ifade edilmektedir. Bu progestinlerin progesteron etkisinden başka aşağıdaki diğer etkileri de söz konusudur;

TABLO 3: Natürel ve sentetik östrojenler.

Natürel östrojenler	Sentetik östrojenler
İnsan östrojenleri	Steroidal
- Östron, östradiol, östriol,	- Etinil östradiol, en güçlüsü.
Kısrak östrojenleri	- Östradiol esterleri: benzoat, cypionate, valerate,
- Konjuge östrojenler	- Mestranol,
	- Estropipate,
	- Quinestrol.
	Nonsteroidal
	- Dietilstilbestrol,
	- Dienestrol,
	- Chlorotrianisene (TACE).

Bu nedenle progestagenler, progestagenik etki dışındaki diğer etkilerine göre de sınıflandırılmaktadır (Tablo 7).

Progesteronların bu progestasyonel özelliklerinin dışındaki etkilerinde glikokortikoid aktivite ve trombin reseptörlerinin artışı özellikle kardiyovasküler risk açısından önem taşımaktadır.³⁹

Trombin reseptörleri; endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, trombositler ve makrofajlarda bulunur. Trombin aktivasyonu ise ateroskleroz, tromboz, miyokard infarktüsü ve restenoz gelişiminde merkezi rol oynar. Tablo 8'de farklı progestinlerin deksametazonla karşılaştırmalı olarak trombin reseptör aktiviteleri gösterilmiştir.

Progestinler arasında farklılık yaratan bir diğer özellik de **androjenik** veya **antiandrojenik** aktivitelerinin varlığından kaynaklanmaktadır (Şekil 6). Androjenik etkili progestagenler, östrojenlerin bazı olumlu etkilerini zıt yönde etkilerler. 19 nortestosteron derivativesi tüm progestinler glikoz toleransını azaltıcı ve insülin resistansını artırıcı potansiyelindedir. Progestinlerin androjenitesinin azaltılması ile SHBG artışı ve serbest testosteronun azaltılması mümkündür ve bu da klinik olarak akne ve hirsutizm tedavisinde anlamlıdır.^{3,34}

Yukarıda bahsedildiği gibi, progesteron ve progestinlerin farklı steroid etkileri karşılaştırıldığında, yeni nesil progestinlerden drospirenonun natürel progestinlere benzerliği dikkati çekmektedir (Tablo 9).

PROGESTİNLERİN FARMAKOLOJİSİ

Progesteronlar farmakolojik yapılarına göre de sınıflandırılmaktadır (Tablo 10, 11). Aşağıda farmakolojik yapılarına göre progesteronlar kısaca ele alınmıştır.

TABLO 4: Östrojen eşdeğer dozları.

Östrojen	Klinik Eşdeğer Doz
Konjuge östrojenler	0,625 mg.
Östron	0,9 mg
Östradiol (estrace)	1,0 mg
Östradiol (estraderm)	50,0 mcg/gün
Östrojen esterleri	0,625 mg
Etinil östradiol	0,02 mg
Östropipate (Ogen)	1,25 mg
Dietilstilbestrol	0,25 mg

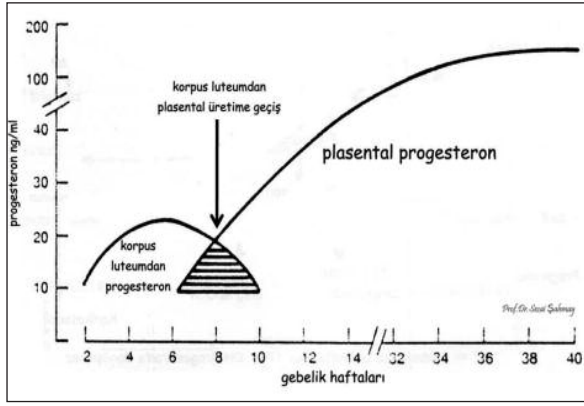
TABLO 5: Konjuge östrojenleri oluşturan yapılar.

Konjuge Östrojenler
Östron sulfat (%50)
Equilin sulfat (%25)
17a-dihidroequilin sulfat (%15)
17a-östradiol sulfat
Delta8,9-dehidroöstron sulfat
17b-dihidroequilin sulfat
17b-östradiol sulfat
Equilenin sülfat*
17a-dihidroequilenin sulfat*
17b-dihidroequilenin
200 kadar metabolit

* insanda bulunmaz.

NATÜREL PROGESTİNLER

Doğadaki en çok bilinen doğal progestin, overin ürünü olan progesterondur. Bundan başka 17- α -hidroksiprogesteron da doğada bulunmaktadır. Yani iki natürel progestin vardır.



ŞEKİL 5: Korpus luteumdan, progesteron üretimi. Luteal faz ve gebeliğin erken dönemlerinde serum progesteron değerleri.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekoloji.ozel.turkiyeklinikleri.com/>)

- Progesteron,
- 17 α -hidroksiprogesteron

SENTETİK PROGESTİNLER

Sentetik progestinler, yani progestogenler ve gestagenler, ya 21 karbon atomlu progesteron ya da 19 karbon atomlu testosteron molekülündeki değişikliklerden üretilirler.

PROGESTERON TÜREVLERİ (21 KARBON ATOMLU)

Progesteron molekülündeki C-17'ye etinil grup eklenmesi ile, oral aktivite artar ve etki süresi uzar. 17- α -hidroksiprogesteron asetat türevi progestinler daha zayıf etkilidir. Fakat androjenik etkileri daha azdır ve östrojenik aktivite göstermezler.⁸

TABLO 6: Kadında progesteron etkileri.

TABLO 6: Kadında progesteron etkileri.	
Genel etkiler	Adenosin trifosfat aktivasyonu sonucu enerji açığa çıkar. Sodyum ve su atılımının geçici artırır Basal vücut ısısında artış sağlar Gebeliğin devamını sağlar Karbonhidrat metabolizmasını etkiler. Glukoz toleransı azalır. HDL'yi azaltır, LDL'yi artırır. Libidoyu azaltır. Akciğer ventilasyonunu artırır. Yüksek dozlarda ovülasyonu inhibe eder.
Vagina	Süperfişiel ve intermedier hücrelerin dökülmesini sağlar. pH'ın 4.5-5 olmasını sağlar.
Serviks	Servikal kanalda daralma yapar. Servikal mukus miktarının azaltırması ve kıvamının koyulaştırır. Fern testin negatifleşmesini sağlar.
Endometrium	Sekretuar değişiklikler: Glandüler epitelde glikojenden zengin sekresyon yapar, spiral arterlerin gelişimini sağlar, stromada ödem yapar. Reseptörlerde azalma yapar.
Myometrium	Relaksasyon. Myometrial kontraksiyonların amplitüd ve frekansı azalır. Oksitosine duyarlılığı azalır. Reseptörlerde azalma sağlar.
Tuba uterinaller	Silyalarda ve sekresyonda azalmayapar, Motilitede yavaşlatır.
Overler	Reseptör azalır.
Meme	Duktal-lobular sistemin gelişmesini sağlar.

TABLO 7: Progestagenler. Overin sekresyonu progesteron dışındaki progestagenlerin diğer sistemik aktivitelerine göre sınıflandırılması.

Androjenik	Antiandrojenik
- LNG (levonorgestrel)	- CPA (siproteron asetat)
- DSG (desogestrel)	- CMA
- GST (gestoden)	- DNG (dionegest)
Östrojenik	- DRG
- NETA (nerethindron asetat)	Antiöstrojenik
Glikokortikoid	- LNG (levonorgestrel)
- MPA (medroksiprogesteron asetat)	Antimineralokortikoid
- MGA	- DRSP (drospironon)

TABLO 8: Progestinlerin trombin reseptör artışı ve glikokortikoid reseptörlere bağlanmasının deksametazonla karşılaştırılması.

Steroid	Trombin Reseptör Artışı	Glikokortikoid Reseptöre Bağlanma (%)
Deksametazon	+++	100
MPA	++	29
Chlormadinone acetate	?	8
CPA	?	6
Megestrol acetate	?	30
NETA	?	0
Nomegestrol acetate	?	6
Dienogest	?	1
Drospironone	?	6
Trimegestone	?	9

a) C-17 esterleşme ve alkil grubu eklenmesi ile;

-Hidroksiprogesteron kaproat: Zayıf fakat uzun etkilidir. Etki süresi 7-14 gün kadardır. Parenteral kullanılır.

-Hidroksiprogesteron valerate.

b) C-6 ve C-17'deki değişim sonucu;

- Medroksiprogesteron asetat (MPA), Lipid profili üzerine olumsuz etkisi diğer sentetik progestinlere oranla daha azdır. Ancak glikokortikoid etkilidir ve trombin reseptör artışına yol açarlar. Bu nedenle ateroskleroz ve koagülasyonu tetiklerler. Oral ve intramusküler olarak etkindir.

- Megestrol asetat, MPA'dan daha güçlüdür. Sadece oral kullanılır.

c) Halogenizasyon sonucu antiandrojenik aktivite gösteren güçlü progestinler ortaya çıkar.

-Cyproterone acetate, en güçlü sentetik progestindir, güçlü bir anti-androjenik etkiye sahip olduğundan klinikte sıklıkla antiandrojen olarak kullanılır.

-Chlormadinone acetate

d)Progesteron stereoisomerleri ise;

-Dydrogesterone, Endometriumda etkili olmasına karşılık,termojenik ve ovulasyonu suprese edici etkisi yoktur.

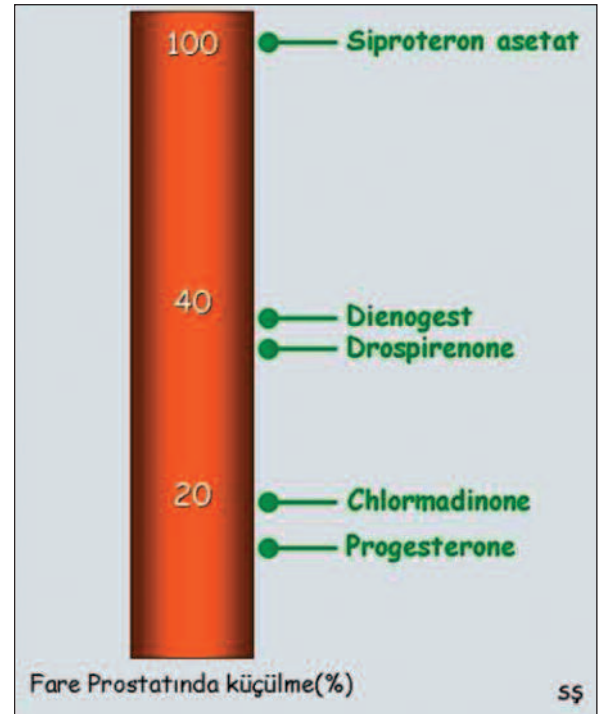
TESTOSTERON TÜREVLERİ (19 KARBON ATOMLULAR)

Steroid halkada C-17'ye etinil grup eklenmesi ile androjenik etki azalarak, progestajenik etki ortaya çıkar ve oral aktivite artar. 21 karbon atomlulardan daha güçlü progestajen etki gösterirler. Buna karşılık, androjenik ve östrojenik aktivite de gösterirler.⁹

- **Ethisterone:** İlk sentez edilen (1938) progestindir. Oral olarak aktiftir. Tarihi değeri vardır, günümüzde kullanılmamaktadır.

19-NORTESTOSTERON TÜREVLERİ

C-19'daki metil grubunun kalkması ile progestasyonel etki güçlenirken, androjenik etki zayıflar. Bunlar hipofiz gonadotropinleri üzerine güçlü inhibitör etkiye sahiptir, bu

**ŞEKİL 6:** Antiandrojenik progestinlerin karşılaştırılması.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekoloji.jozel.turkiyeklinikleri.com/>)

TABLO 9: Jinekolojide sıklıkla kullanılan progestinlerin progesteron dışı aktivitelerinin karşılaştırılması.

Progestin türü	Progestogenik	Androjenik	Anti-Androjenik	Anti- mineralokortikoid	Glikokortikoid
Progesteron	+	-	(+)	+	-
Drospirenone	+	-	+	+	-
CPA	+	-	+	-	(+)
Desogestrel	+	(+)	-	-	-
Dienogest	+	-	+	-	-
Gestodene	+	(+)	-	(+)	-
LNG	+	(+)	-	-	-
Norgestimate	+	(+)	-	-	-

(Krattenmacher R.:Contraception 62:29, 2000).

TABLO 10: Farmakolojik yapılarına göre progesteronlar.

Natürel	Progesteron 17-a progesteron
Progesteron türevleri (21 karbon atomlu)	Hidroksiprogesteron kaproat Hidroksiprogesteron valerat Medroksiprogesteron asetat Megesterol asetat Cyproterone asetat Chlormadinone asetat Dydrogesteron
Testosteron türevleri (19 karbon atomlu)	Ethisteron
19 nortestosteron türevleri	Norethisterone (norethindron) Norethisterone asetat (NETA) Norethynodrel Ethynodiol diacetate Lynestrenol
Yeni jenerasyon progestinler	Norgestrel Levonorgestrel Norgestimate Desogestrel Gestodene Dienogest Drospirenon

nedenle düşük dozlarda oral kontraseptiflerde kullanılırlar. Bunun yanında 10mg.lık dozlarda disfonksiyonel kanamaların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca endometriumda normal luteal fazdan farklı olarak proliferatif etkiye de sahiptir. 19-nortestosteron türevleri, oral olarak aktif olup hafif androjenik aktiviteye sahiptir.⁹

-Norethindrone(norethisterone=17- α -etinil-19-nortestosteron), Ethisterondan daha güçlüdür. Yarı ömrü 8 saattir. Oral olarak kullanılır. Vücutta aktivite-

lerini metabolize olmadan direkt olarak gösterirler. Östrojenik,androjenik ve anabolik etkisi vardır.

-Norethindron acetate (NETA), Norethindrone'nun yarılanma zamanını uzatmak için asetat grubu eklenmiştir. Norethindron'dan 2 kat daha etkilidir.

-Norethynodrel, norethindron türevi olup, norethindrondan farkı C5 ve C10 arasında çift bağ bulunmasıdır. Hafif östrojenik aktivite gösterir. Androjenik etkisi zayıftır.

-**Ethinodiol diacetate**. Norethindrone türevidir. Hafif östrojenik aktivitesi vardır.

-**Lynestrenol** Norethindron türevidir. C3'deki östrojen yoktur.

Yapısal olarak noretisterona çok benzerlik gösterdiklerinden, norethindron acetate, norethynodrel, ethynodiol diacetate ve lynestrenol vücutta norethisterona dönüşerek biyolojik aktivite kazanırlar.¹¹

■ DİĞER SENTETİK (YENİ JENERASYON) PROGESTİNLER

Sentetik progestinlerin bazı istenmeyen sistemik etkilerinin varlığı yeni progestin arayışlarına neden olmaktadır. Bu nedenle geliştirilen yeni moleküllerde istenmeyen bazı sistemik diğer etkiler yok edilmeye çalışılmaktadır. Önceleri bir kısmı 19-nortestosteron grubuna da dahil edilebilen bu yeni progestinler, steroide benzer olmalarına karşılık tam bir steroid değildir. Bunlara yeni jenerasyon progestinler adı da verilmektedir. 19 nortestosteron türevlerinden çok daha etkilidir (Tablo 11, 12). Bu nedenle bu yeni progestinlerin bir kısmı (Norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestodene) kombine ve sadece progesteronlu oral kontraseptiflerde kullanılır.⁸

Daha sonraki yıllarda başka moleküler yapılar da üretildi. Bu yeni progestinlerin özellikle androjenik etkisi zayıftır ve hatta bir kısmı anti-androjenik özelliktedir ve bu nedenle lipid profilini olumsuz yönde etkilemezler, hatta kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu özelliğinden dahi söz edilmektedir.²³

- **Norgestrel**, Norethindron türevidir olup, C'13'de etinil grup bulunur. Dekstro ve levo formlarından sadece levo formu yani levonorgestrel

biyolojik olarak aktiftir. Aynı dozdaki norethindrondan 5-10 kat daha etkilidir. Cyproterone'dan sonraki en güçlü progestindir.

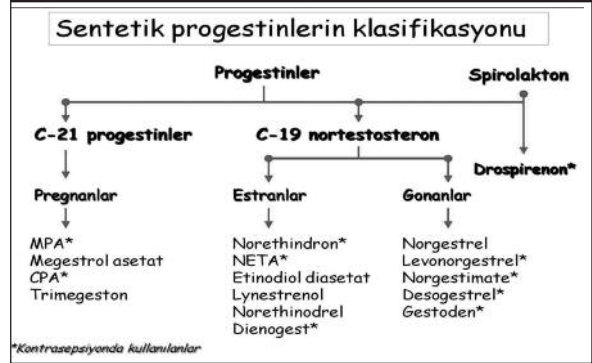
- **Levonorgestrel**, Norgestrel'in aktif isomeri olup, norgestrel'den 2 kat daha etkilidir. Implant kontraseptiflerde kullanılır. Vücutta aktivitelerini metabolize olmadan direkt olarak gösterirler.³⁶

- **Norgestimate**. Norgestrel türevidir.

- **Desogestrel**. Norgestrel türevidir. Levonorgestrel'den farkı C-11'de metil grubu olmasıdır.

- **Gestodene**. Norgestrel türevidir. En aktif gestagen olduğu ileri sürülmektedir. Levonorgestrel'den farkı C-15 ve C-16 arasında çift bağ bulunması ve daha az androjenik olmasıdır. Östrojenik ve glikokortikoid etkisi yoktur.

TABLO 11: Progestinlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması.

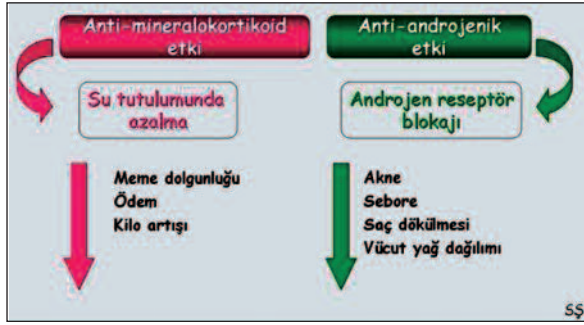


TABLO 12: Farklı progestinlerin progestasyonel etkileri.

Progesteron	Ovülasyon inhibisyon Dozu (mg/gün)	Endometriumu transforme eden doz (mg/siklus)
Progesterone	300,0	100-150
Norethisterone	0,5	50-60
Norgestimate	0,25	
Desogestrel	0,06	2,5
Levonorgestrel	0,05	5-6
Gestodene	0,04	2-3

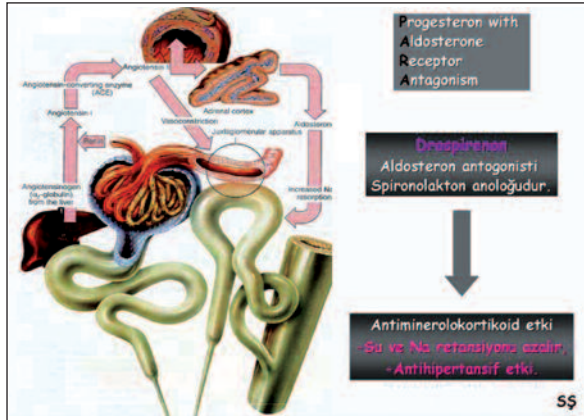
- **Dionege**: Östran türevidir. Yüksek serum düzeyi ve kısa yarılanma zamanı olmasından dolayı klinik kullanımı için farmakokinetiği çok uygundur. Bu nedenle, endometrial proliferasyonda güçlü supresyon sağlar. Bundan başka anti-androjenik aktiviteye sahip ilk progestagendir. %10'u serbest ve %90'ı albumine bağlıdır. SHBG ve CBG'ne bağlanmaz. Bu nedenle de östrojenin olumlu klinik etkilerinde bir antagonizm yaratmaz. Özetle dionege, nortestosteron türevleri ile progesteron türevlerinin yararlı etkilerini kombine eden bir progestindir. Bundan başka hayvan deneylerinde meme üzerinde anti-proliferatif etkisinin varlığından söz edilmektedir.

- **Drospirenon**: 17 α -spiro-lakton türevidir. Androstenolondan sentez edilen spiro-lakton analogudur. Aldosteron antagonistidir. Antiandrojenik ve antimineralkortikoid etkili ilk sentetik progestindir (Şekil 7). Anti-aldosteron etki sonucunda su retansiyonunu ve sodyum tutulumunu engeller, potasyum kaybını azaltır. Bu nedenle antihipertansif etkilidir (Şekil 8). Ülkemizde de bulunan bu yeni molekül hem kontraseptif, hem de hormon replasmanı amacıyla kullanılmaktadır.⁴⁰⁻⁴²



ŞEKİL 7: Drosiprenonun anti-mineralokortikoid ve anti-androjenik etkisinin klinik sonuçları.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekolojiozel.turkiyeklinikleri.com/>)



ŞEKİL 8: Drosiprenonun anti-mineralokortikoid etkisi.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekolojiozel.turkiyeklinikleri.com/>)

TABLO 13: Progestogenlerin relatif güçleri.

Progestin	Relatif Güç
Levonorgestrel	8
Norethindrone acetate (NETA) 0,35 mg	1
Medroxyprogesterone acetate (MPA) 2,5/5 mg	0,1
Dydrogesterone 5/10 mg	0,02
Progesterone	0,002

KLİNİKTE PROGESTİN KULLANIMI

Progestinler, başta doğum kontrol hapları olmak üzere fertilitte tedavilerinde, endometriosis ve postmenopoz döneminde sıklıkla kullanılmaktadır. Bundan başka, progestinler, disfonksiyonel kanamaların tedavisinde **esas tedavi etkenidir**. Progesteron kullanımında, progestin tipi, kullanım süresi ve dozu konusunda farklılıklar söz konusudur. Tablo 13'te farklı progestinlerin eşdeğer etki dozları görülmektedir.^{16,37,38}

Ayrıca farmakolojik dozlarda progesteron, kuvvetli bir antiöstrojen etkiye sahiptir. Böylelikle progesteron

tedavisi ile hasta hem kanama şikayetlerinden kurtulur, hem de kronik östrojen uyarısının neden olabileceği endometrium malignite riskinden korunmuş olur. Ancak hastada progesterona cevap verecek kadar endometrium bulunmalıdır, yani hastanın kanaması uzun süre devam ediyorsa progesteron etkili olamaz.

1. Progestinler, özellikle yavaş etkili MPA, akut disfonksiyonel kanamaların tedavisinde östrojenler kadar etkili değildir. Buna karşılık akut kanamalarda norethindron kullanılabilir. Progesteronlar hemostaz yapmaz. Akut dönemden sonraki tedavi için uygun bir yöntemdir.

2. MPA (5-10 mg/gün, 5-10 gün) veya norethindron asetat (5 mg/gün, 5-10 gün) yeterli endojen östrojeni olan hastalarda düzenli çekilme kanaması oluşturmak için yeterlidir.

3. Progestinler **antiöstrojen** olarak etkilidir. Bu etkilerini aşağıdaki mekanizmalarla oluştururlar (Şekil 9);

- Hücrelerde **östrojen reseptörlerini azaltarak**, östrojen etkisini zayıflatır. Bunun sonucunda, endometriyumda DNA sentezi azalır, bu **antimitotik** etkisi endometrial hiperplazi tedavisinde etki mekanizmasının temelini oluşturur.

- Endometriyumda **17-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini aktive ederek** östradiolün daha zayıf olan östrona dönüşmesine neden olur.

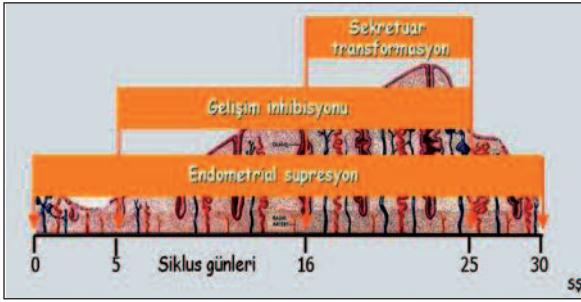
- **Östradiol sülfotransferaz enzim aktivasyonu** ile östronun, östron sülfata metabolize olmasını, yani inaktive olmasını kolaylaştırırlar.

4. Progestinler endometriyumı destekler ve organize eder, yani stromal değişiklikleri stabilize ederek, senkron dökülmesini sağlar. Bu nedenle, progestin etkisinden sonra da endometriyumun organize bir şekilde dökülmesi gerçekleşir.



ŞEKİL 9: Endometrium üzerine progesteron etkisi.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekolojiozel.turkiyeklinikleri.com/>)



ŞEKİL 10: Klinikte progesterin kullanım yöntemleri.
(Renkli hali için Bkz. <http://jinekolojizel.turkiyeklinikleri.com/>)

Sonuçta progesteron tedavisi ile endometrial hiperplazi normale döner. Ancak endometrial hiperplazi tedavisinde, tedavinin başarısı için **kullanım süresi** önem taşımaktadır. Endometrial hiperplazi tedavisinde siklusta en az 13 gün süreyle progesterin kullanılmalıdır.³⁵

Progesterinlerin dozundan ziyade siklus boyunca kullanım süreleri önem taşımaktadır. Luteal fazda 10-12 gün süreyle progesteron kullanımı, anovuluar kanamaların düzenlenmesinde yararlıdır.²⁰ Ancak ovuluar kanamalarda normal doz ve bu kullanım şekli genellikle yararlıdır. Bu durumda siklusun 5. gününden itibaren 21 gün süreyle kullanım, endometrial gelişimi inhibe ederek kanama miktarlarında önemli ölçüde bir azalmaya yol açar. Buna karşılık endometriosis tedavisinde olduğu gibi, kesintisiz, uzun süre kullanım endometrial supresyona neden olmaktadır (Şekil 10).

PROGESTİN İNTOLERANSI

Progesterin kullanımında görülen yan etkiler Tablo 14'te gösterilmiştir. Bu yan etkilerin genel olduğunu, seçilen progesterine göre farklılık olacağını da hatırlatmakta yarar vardır. Özellikle yeni progesterinlerde bu yan etkilerin pek çoğu görülmemektedir.²⁰

Progesteron intoleransı görülen bazı hastalarda soruna göre yaklaşım çözümleri genellikle yardımcı olmaktadır. Ancak her üç ana yan etki grubunda çözüm, progesterinin ya intrauterin kullanımı, ya da hormon replasman tedavisinde uygulanan uzun sikluslar, yani 3 ay arayla 15 gün progesterin kullanımınıdır.¹⁰

TABLO 14: Progesteragen kullanımında görülen yan etkiler.

Psikolojik	Metabolik	Fiziksel
-Anksiyete	-Lipidlere olumsuz etki	-Akne
-İrritabilite	-İnsülin resistans artışı	-Yağlı cilt
-Agresyon	-Vasküler resistans artışı	-Abdominal şişkinlik
-Huzursuzluk		-Sıvı retansiyonu
-Panik atak		-Güçsüzlük
-Depresyon		-Baş ağrısı
-Konsantrasyon zaafı		-Baş dönmesi
-Unutkanlık		-Meme hassasiyeti
-Yorgunluk		-Meme kanseri?
-Emosyonel labilite		

KAYNAKLAR

- Hekim N, Şahmay S. Hormon biyokimyasının prensipleri hormonların yapısı, biosentezi, etki mekanizması, endokrin, parakrin ve otokin kontrolü. In: Atasü T, Şahmay S eds. Reprodüktif Endokrinoloji. Nobel Tıp Kitabevi; 1990. p.51.
- Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları), yenilenmiş ve genişletilmiş 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi; 2001.
- Adashi EY, Rock JA. Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology, In: Rosenwaks Z, ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
- Carr BR. The normal menstrual cycle. In: Carr BR, Blackwell RE, eds. Textbook of reproductive medicine. Norwalk: Appleton Lange; 1993. p.209.
- Şahmay S. Kadında reproduktif aks ve folikülögenезis. Obstetrik ve Jinekoloji Sürekli Eğitim Dergisi 1997;1:207.
- Frye CA. Steroids, reproductive endocrine function and affect. A review. Minerva Ginecol 2009; 61(6):541-62
- Reed MJ, Purohit A, Woo LW, Newman SP, Potter BV. Steroid sulfatase: molecular biology, regulation, and inhibition. Endocr Rev 2005;26(2): 171-202.
- Cañez MS, Lee KJ, Olive DL. Progesterone and estrogens. Infert Reprod Med Clin North Amer 1992;3:59-78.
- Goldzieher JW. Pharmacodynamic effects of estrogens and progesterone. In: Fraser IS, Jansen RP,
- Lobo RA, Whitehead MI, eds. Estrogens and Progesterone in Clinical Practice. London: Churchill Livingstone; 1998. p.295.
- Longcope C. Metabolism of estrogens and progesterone. In: Fraser IS, Jansen RP, Lobo RA, Whitehead MI, eds. Estrogens and Progesterone in Clinical Practice. London: Churchill Livingstone; 1998. p.89.
- Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. J Clin Invest 2006;116(3): 561-70.
- O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW. Menstrual cycle variability and the perimenopause. Am J Hum Biol 2001; 13(4):465-78.
- Ornstein RM, Fisher MM. Hormonal contraception in adolescents: special considerations. Paediatr Drugs 2006;8(1):25-45.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. Fertil Steril 2005;90(5):103-13.
- Stefanick ML. Estrogens and progesterone: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. Am J Med 2005;118 Suppl 12B:64-73
- Şahmay S. Disfonksiyonel kanamalar. Reprodüktif Endokrinoloji ve Infertilite. İstanbul: Meta Basım; 1995. p.85.
- Şahmay S. Menstrüel siklus ve Disfonksiyonel kanamalar. Esin Ofset; 2007.

19. Sahmay S. How to manage irregular bleeding or spotting after LNG-IUS insertion. *Gynaecology Forum* 2011;16:4.
20. Fraser IS, Hickey M. Dysfunctional uterine bleeding. In: Fraser IS, Jansen RPS, Lobo RA, Whitehead MI, eds. *Estrogens and Progestogens in Clinical Practice*. London: Churchill Livingstone; 1998. p.419.
21. Coelingh Bennink HJ. Are all estrogens the same? *Maturitas* 2004;47(4):269-75.
22. Kawai T, Abe H, Akazome Y, Oka Y. Neuro-modulatory effect of GnRH on the synaptic transmission of the olfactory bulbar neural circuit in goldfish, *Carassius auratus*. *J Neurophysiol* 2010;104(6):3540-50.
23. Sitruk-Ware R. New progestogens, a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs Aging* 2004; 21(13): 865-83.
24. Stevenson JC. A new hormone replacement therapy containing a progestogen with anti-mineralocorticoid activity. *J Br Menopause Soc* 2006;12 Suppl 1:8-10.
25. Şahmay S. Disfonksiyonel kanamalar. Başkent Offset; 1994.
26. Younes M, Honma N. Estrogen receptor β . *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(1):63-6.
27. Yen SSC. Endocrine Physiology of Pregnancy. In: Danforth DN, Scott JR, eds. *Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. Philadelphia, USA: JB Lippincott Co.; 2008. p.340-65.
28. Şahmay S. Pediatrik ve adölesan jinekoloji. In: Kışnişci H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, et al, eds. *Ankara: Güneş Kitabevi*; 1996. p.823-39.
29. Şahmay S. Menstrüel siklus. In: Kazancıgil A, Gedikoğlu G, Bayraktar K, eds. *Klinik Bilimler*. 3. Cilt. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Kitabevi; 1992. p.1747.
30. Ladyman SR, Augustine RA, Grattan DR. Hormone interactions regulating energy balance during pregnancy. *J Neuroendocrinol* 2010;22(7):805-17.
31. Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve, reliability and utility. *Curr Opin Obstet Gynecol*,2010;22(4):271-6.
32. LaCroix AZ. Estrogen with and without progestin, benefits and risks of short-term use. *Am J Med Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:79-87.
33. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijsen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 2003, 2;46(Suppl 1):7.
34. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004;47(4):277-83.
35. Apgar BS, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physician* 2000; 62(8):1839-46, 1849-50.
36. Bourdrez P, Bongers MY, Mol BW. Treatment of dysfunctional uterine bleeding: patient preferences for endometrial ablation, a levonorgestrel-releasing intrauterine device, or hysterectomy. *Fertil Steril* 2004;82(1):160-6.
37. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006;12(2): 169.
38. Skouby SO, Jespersen J. Progestins in HRT: sufferance or desire? *Maturitas* 2009;62(4): 371-5.
39. Rübig A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antiandosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric* 2003;6 Suppl 3:49-54.
40. Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003;68(10-13):891-905.
41. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with anti-mineralocorticoid properties, a short review. *Mol Cell Endocrinol* 2004;217(1-2):255-61.
42. Krattenmacher R. Drospirenone pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000;62(1):29-38.