



Progesterinler ve Metabolik Risk

Dr. Erkut ATTAR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Reprodüktif Endokrinoloji ve İnferitlite Bilim Dalı

**Cumhuriyet Bayramı Kutlu Olsun
Atamızı Sevgi, Saygı ve Minnetle Anıyoruz**



Hormonal Kontrasepsiyon

- **Oral Kontraseptifler**
- **Enjekte edilen preparatlar**
- **Deriyaltı implantları**
- **Vaginal Halkalar**

Oral Kontraseptifler

- **Kombine Oral Kontaseptifler (KOK)**
- **Yalnız progesteron içerenler (Minihaplar)**
- **Ertesi gün hapları**

Etki Mekanizması ve Etkinlik

- **Ovulasyonu durdurur**
- **Servikal mukusu kalınlaştırır**
- **Etkinliđi yüksektir 1/1000/yıl**
(Dođru Kullanıldığında)

Olumsuz Yönleri

- **Yan etkiler**
 - *İnme*
 - *Tromboflebit*
 - *Kalp krizi*
 - *Akciğer Embolisi*
- **Hafif kilo artışı**
- **Amenore**
- **SYB'den korumaz**

Kullanımında Sınırlılık

- **Diabetes Mellitus**
- **Tromboflebit öyküsü**
- **Kalp hastalığı kuşkusu olanlar**
- **Karaciğer hastalıkları**

Kullanımında Sınırlılık

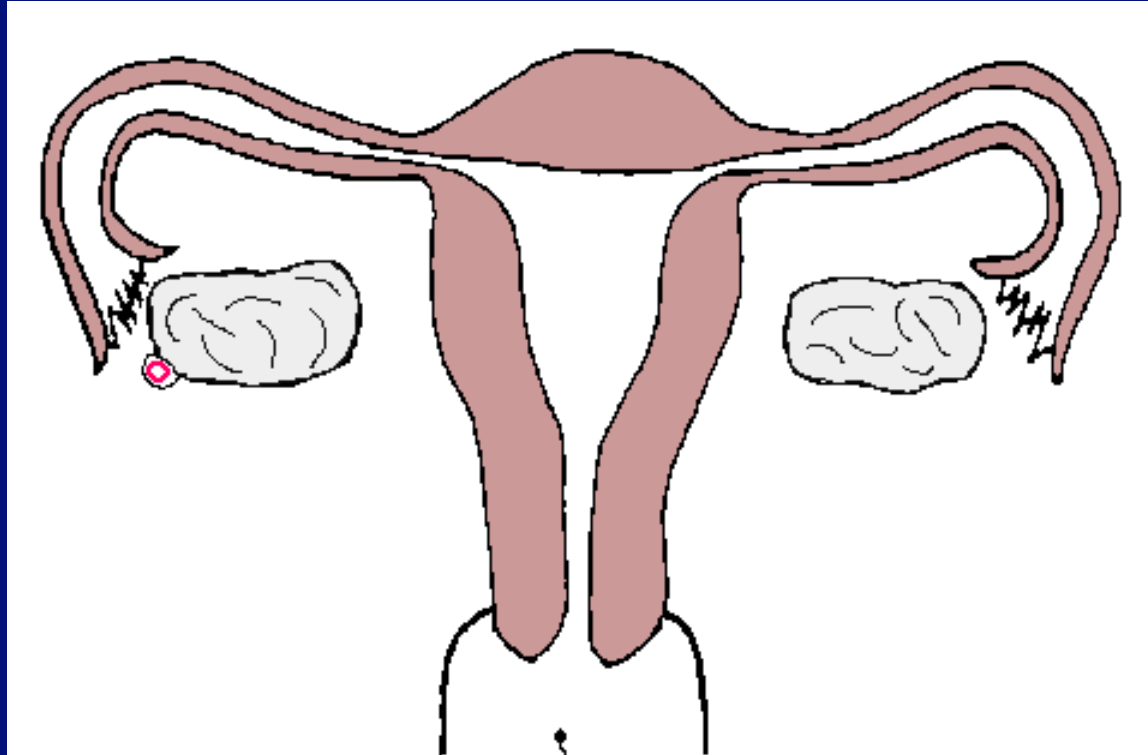
- **Hipertansiyon**
- **Sigara kullanımı**
- **Depresyon**
- **Nedeni bilinmeyen vaginal kanamalar**
- **Migren türü baş ağrıları**
- **Emzirme (ilk 6 ay)**

Olumlu Yönler

- Ektopik Gebelikten Korur
 - Endometrium-Over Kanseri riski azalır
 - Pelvik İnflamatuvar Hastalık
 - Benign Meme Hastalıkları
- 

Olumlu Yönler

- Ektopik Gebelikten Korur



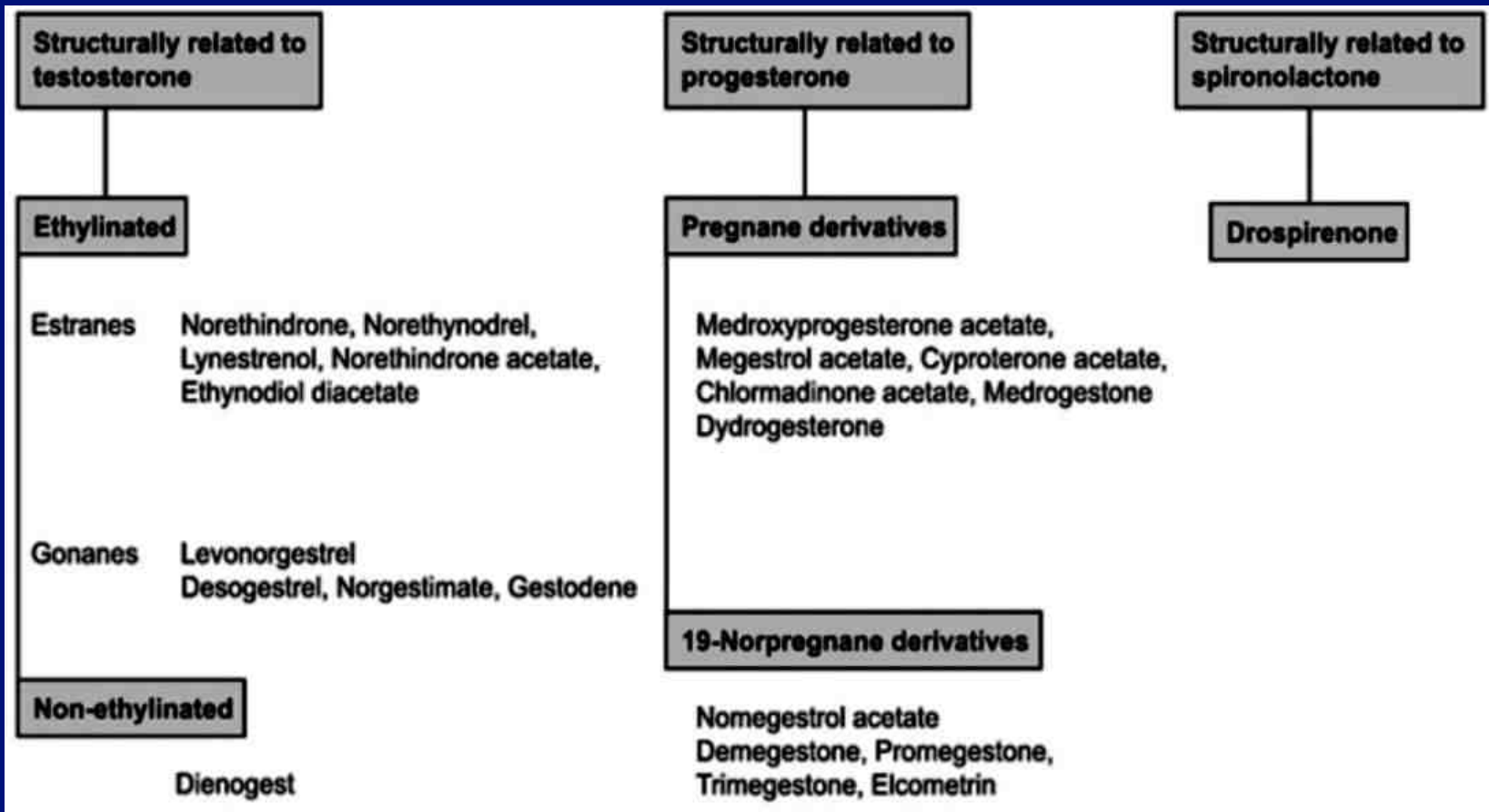
Progestinlerin Etkileri

- **Metabolik Etkiler**
- **Pıhtılaşma Faktörleri üzerine olan etkileri**

Progestinler

- **Hızlı metabolize olurlar**
- **Hedef organlardaki etkileri değişkendir**
- **Reseptörler (inhibisyon veya stimülasyon)**
 - **Androgen**
 - **Östrojen**
 - **Glukokortikoid**
 - **Minerolokortikoid**

Progestinler



Yeni Progestinler

- **Dienogest, Drospirenon, Nestoron, Nomegestrol Asetat ve Trimegeston**
- **Trimegeston ve Nestoron en yüksek progestasyonel aktiviteye sahiptir**

Activity of Progestin Agents

Generation	Progestin	Estrogenic	Progestational	Androgenic
First	Norethindrone	++	++	++
	Ethinodiol diacetate	++	+++	+
	Norgestrel	-	+++	+++
	Norethindrone acetate	++	++	++
Second	Levonorgestrel	-	++++	++++
Third	Norgestimate	-	++	++
	Desogestrel	+/-	++++	++
Fourth	Drospirenone	-	+/-	-

Yeni Progestinler Risk ve Yararları

- **Moleküler yapıları**
- **Beraber kullanıldıkları östrojenin tipi ve dozu**
- **Veriliş şekli**

Yeni Progestinler

- **Yüksek progestogen etkisi**
- **Anti-androjenik ve anti-minerolokortikoid aktivite**
- **19-norprogesterone molekülleri androjenik değildir (drospirenone & dienogest)**
- **Eski 19-nortestosterone derivelerinin tersine yeni progestinler nötral metabolik etkiler gösterir**

Lipid Metabolizması

- **Lipoprotein üretimi androjeniteye bağlıdır**
- **Yeni progestinler daha az androjeniktir**
- **Yeni progestinler lipid profili üzerinde daha iyi etkiye sahiptir (LNG'ye göre)**

Hemostatik Faktörler

- Progestinler tek başına verildiklerinde pıhtılaşma faktörlerini ve karaciğer proteinlerini etkilemezler
- EE bağımlı SHBG ve Pıhtılaşma Faktörleri artışı Progestinlerin androjenitesine bağlıdır
- SHBG üzerindeki EE etkisi ilacın verilmiş şekli ile değişmez

VTE Riski

Table 1 Risk factors for VTE¹¹.

Strong risk factors (odds ratio > 10)	Fracture (hip or leg) Hip or knee replacement Major general surgery Major trauma
Moderate risk factors (odds ratio 2–9)	Spinal cord injury Arthroscopic knee surgery Central venous lines Chemotherapy Congestive heart or respiratory failure Hormone replacement therapy Malignancy Oral contraception Paralytic stroke Pregnancy, postpartum Previous VTE
Weak risk factors (odds ratio < 2)	Thrombophilia Bed rest > 3 days Immobility due to sitting (e.g., prolonged car or air travel) Increasing age Laparoscopic surgery (e.g., cholecystectomy) Obesity Pregnancy, antepartum Varicose veins

Glukoz Metabolizması

- **Progestinler insulin direncini artırır**
- **Progestinlerin çoğu östrojenle olan kombinasyonuna ve doza bağlı olarak insulin yarı ömrünü değiştirir**

-
- **Klinik uygulamada herhangi bir OK için özel olarak glisemi seviyelerindeki sapmaları saptamak olanaksızdır**
 - **Vajinal Halkalar insulin duyarlılığını kötü yönde etkilemez**

Drospirenone

- **Dođal Progesterona benzer farmakolojik profil**
- **Siproteron Asetat'a göre daha az anti-androjenik etki**
- **Glukoz metabolizması üzerinde belirgin etkisi yok**
- **Yüksek sodyum ve su atılımı sağlar**

Dienogest

- **Hibrid progestin: 19-nortestosteron & progesteron derivesi**
- **Endometrium üzerinde belirgin progestojenik etki**
- **Düşük glukokortikoid ve minerolokortikoid reseptör afinitesi**
- **Siproteron Asetata göre daha düşük androjenik etki**

Table 4 Head-to-head studies evaluating effects of EE/LNG, EE/DRSP, E₂V/DNG and E₂/NOMAC on haemostasis, lipid and carbohydrate metabolism. This table also includes two studies that assessed effects of EE/DSG combinations on relevant markers.

Study and treatment group	Relevant marker studied									
	Haemostasis					Lipid metabolism			Carbohydrate metabolism	
	Acquired APC					HDL-C	LDL-C	TG	Insulin response	Glucose
	F 1+2	D-dimer	resistance	Protein S						
Oelkers <i>et al.</i> 1995 ⁵⁴										
EE 15 µg, 20 µg, 30 µg/DRSP 3 mg (n=20 women in each group)	NA	NA	NA	NA	+	+	+	-	+	
EE 30 µg/LNG 150 µg (n=20)										
Middeldorp <i>et al.</i> 2000 ⁴⁰										
EE 30 µg/LNG 150 µg	+	-	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	
EE 30 µg/DSG 150 µg										
Klipping & Marr 2005 ⁴⁷										
EE 20 µg/DRSP 3 mg (n=29)	+	+	+	+	+	+	+	NA	NA	
EE 20 µg/DSG 150 µg (n=30)										
Klipping <i>et al.</i> 2011 ⁴⁸										
E ₂ V 1 mg, 2 mg, 3 mg/DNG 2 mg, 3 mg, placebo (n=16)	+	+	+	+	NA	NA	NA	NA	NA	
EE 30 µg/LNG 150 µg (n=16)										
Junge <i>et al.</i> 2011 ⁴⁹										
E ₂ V 1 mg, 2 mg, 3 mg/DNG 2 mg, 3 mg, placebo (n=30)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
EE 30 µg, 40 µg/LNG 50 µg, 75 µg, 125 µg (n=28)										
Gaussem <i>et al.</i> 2011 ⁵⁰										
E ₂ 1.5 mg/NOMAC 2.5 mg (n=45)	+	+	+	+	NA	NA	NA	NA	NA	
EE 20 µg/LNG 100 µg (n=45)										
Ågren <i>et al.</i> 2011 ³³										
E ₂ 1.5 mg/NOMAC 2.5 mg (n=60)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
EE 30 µg/LNG 150 µg (n=58)										

*33 women were recruited in this study.

+, assessed; -, not assessed; NA, not appropriate.

Özet

- **Birlikte verildiđi östrojenin dozuna ve progestinin tipine bağlı olarak VTE riski deđiřir**
- **Yüksek androjenik etkisi olan preparatlar daha düşük VTE riskine sahiptir**
- **Yeni Progestinleri içeren OK daha az androjeniktir**
- **Lipid profili üzerine daha az etki gösterirler**
- **Sadece progestin içeren ilaçlar vasküler risk artışı sağlamaz**
- **Yeni progestinlerin glukokortikoid reseptörlerine afinitesi düşüktür. Glukoz metabolizmasını önemli derecede etkilemezler**