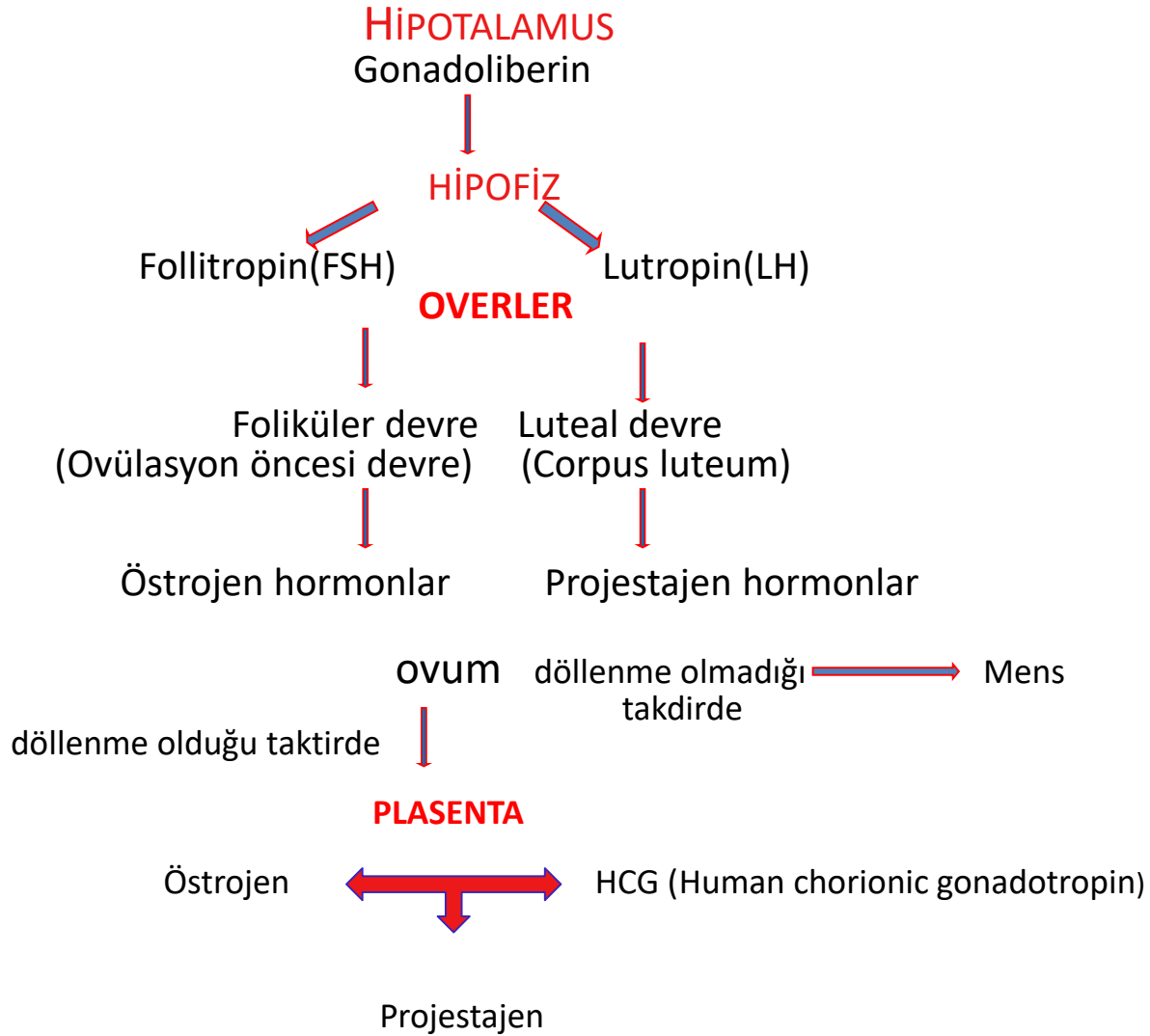


STEROİD HORMONLAR

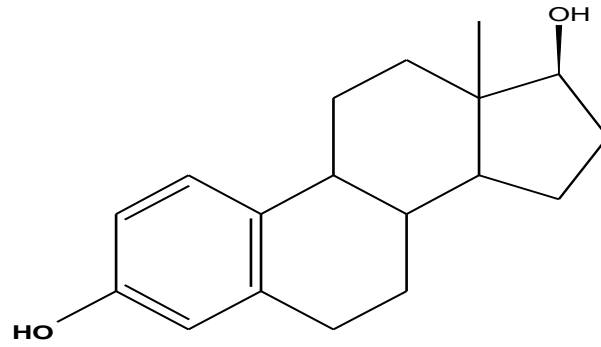
Prof .Dr .Glgn AYHAN-KILCIGİL

KADIN CİNSİYET HORMONLARI VE İLGİLİ BİLEŞİKLER

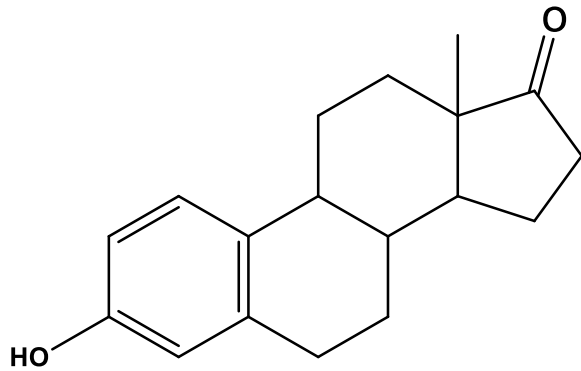


DOĞAL ÖSTROJENİK HORMONLAR

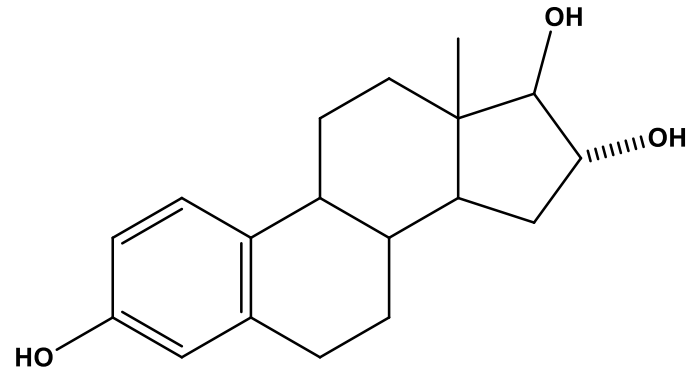
- **Östradiol (temel hormon)**
- **Östron (Östradiol metaboliti)**
- **Östriol (Östradiol metaboliti)**



östradiol



östron



östriol

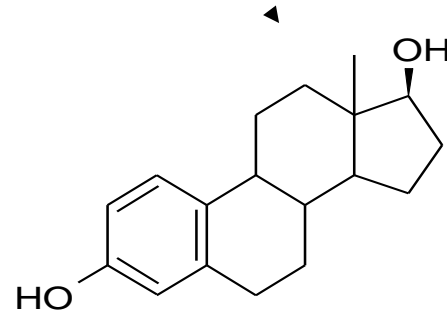
Biyosentez

Başlıca overlerde sentezlenirler. Ayrıca adrenal kortekste, hamilelikte plasentada ve erkeklerde testislerde bir miktar östrojen sentezi yapılır.

Kadınlarda çocukluktan menopoza kadar sentezlenirler. Ovulasyon döneminde max. düzeydedir. Menopozal dönemde overlerde östrojen sentezi yapılmaz, sadece adrenal korteksten salgılanır.

En çok sentezi yapılan hormon **östradiol**, ancak **plazmada en yüksek** konsantrasyonda **östron** bulunur.

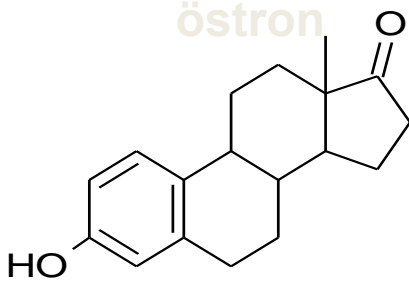
ÖSTRADIOL



Östradiol

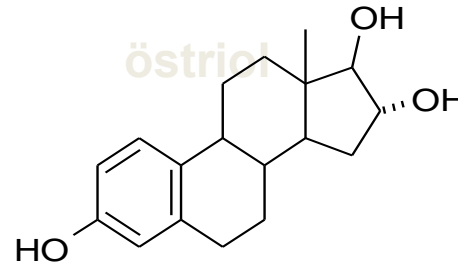
**17-β-hidroksi
dehidrogenaz**
Karaciğer

16-α-hidroksilaz



Östron

(östradiol'ün 1/3'ü aktif)
Östrojenik aktivite azalır



Östriol

(östradiol'ün 1/60'ı kadar aktif)

Overlerde sentezlenen hormon → glukuronit ve sülfat konjugatı halinde dokulara taşınır.

ETKİLERİ

- **Olgunlaşma dönemi öncesinde;** Cinsel organlar ve sekonder cinsel yapının (vajina, fallop tüpleri, göğüsler ve vücutta tüylenme) gelişmesini düzenlerler.
- **Olgunlarda;** Endometriyumun döllenmiş yumurtayı kabul edecek hale gelmesini, cinsel organların normal fonksiyonlarının düzenli bir şekilde devamını ve cinsel içgüdülerin uyarılmasını sağlar.

Kullanılış

Kadınlarda

- Hormon yetersizliği veya dzensiz salgılanmasından kaynaklanan hastalıkların tedavisi
- Doğrudan veya androjenlerle menopoz dönemi sıkıntılarının giderilmesi
- Androjenlerle birlikte doğum sonrası ağrılı meme şişlerinde laktasyon bastırıcı
- Post-menapozal meme kanseri
- Progestojenlerle birlikte oral kontraseptif olarak

Erkeklerde

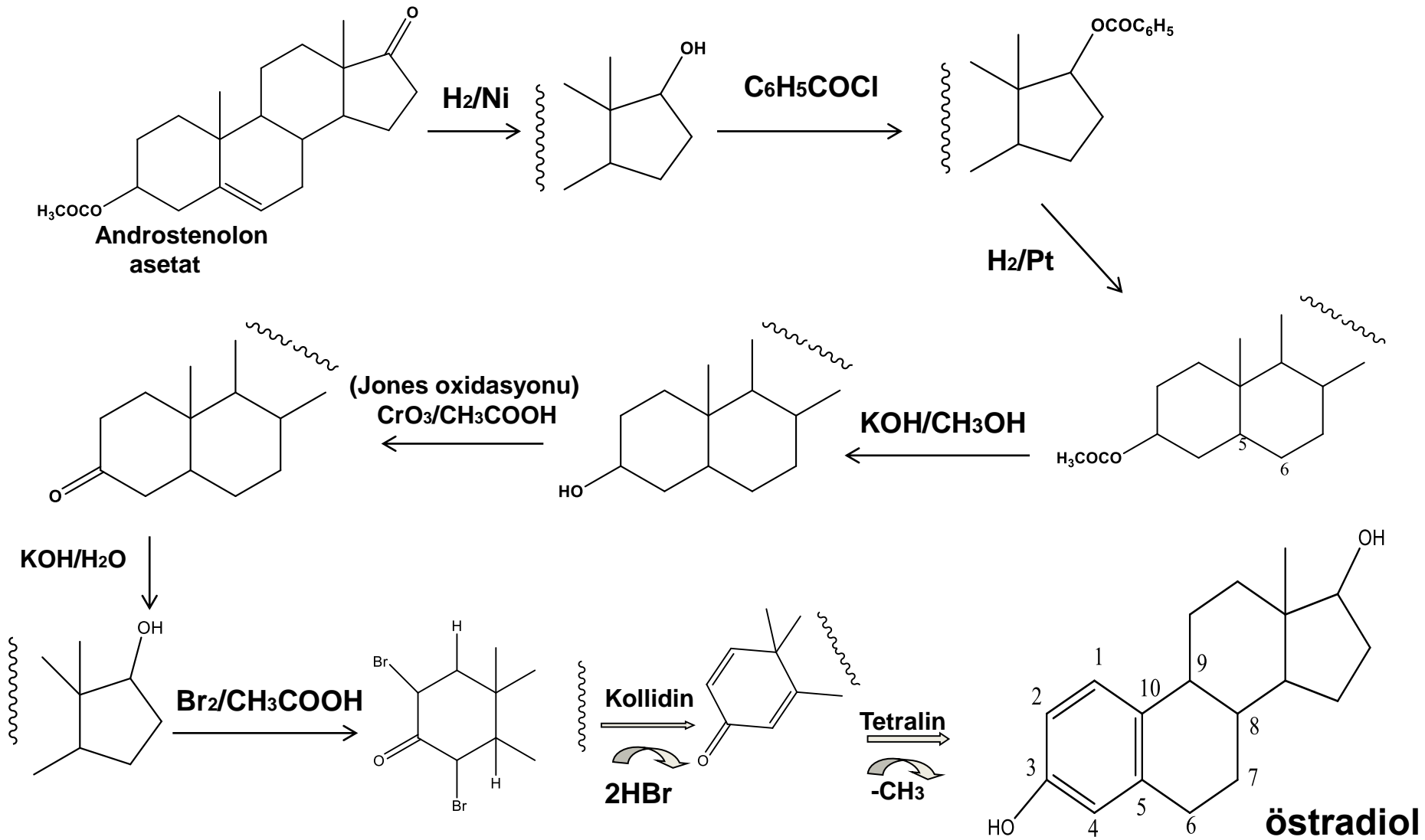
- Prostat kanseri

Renal ve kardiyak hastalıklar, hipertansiyon, pre-menopozal meme ve uterus kanserinde kontrendikedirler.

Östrojenik hormonlar

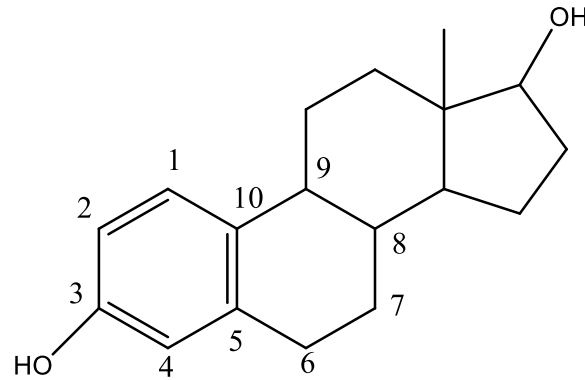
1)Steroit yapısındaki östrojenler

Östradiol (östran-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol)

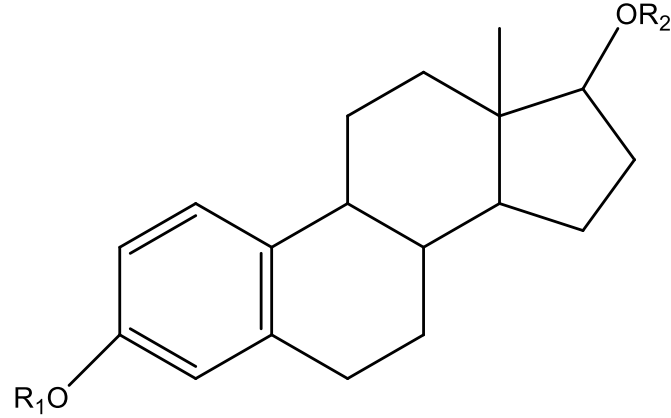


Tedavide doğrudan doğruya veya esterleri halinde kullanılır (3, 17, 3,17-diester).

Esterler; lipofiliteyi \longrightarrow etki süresini artırır.

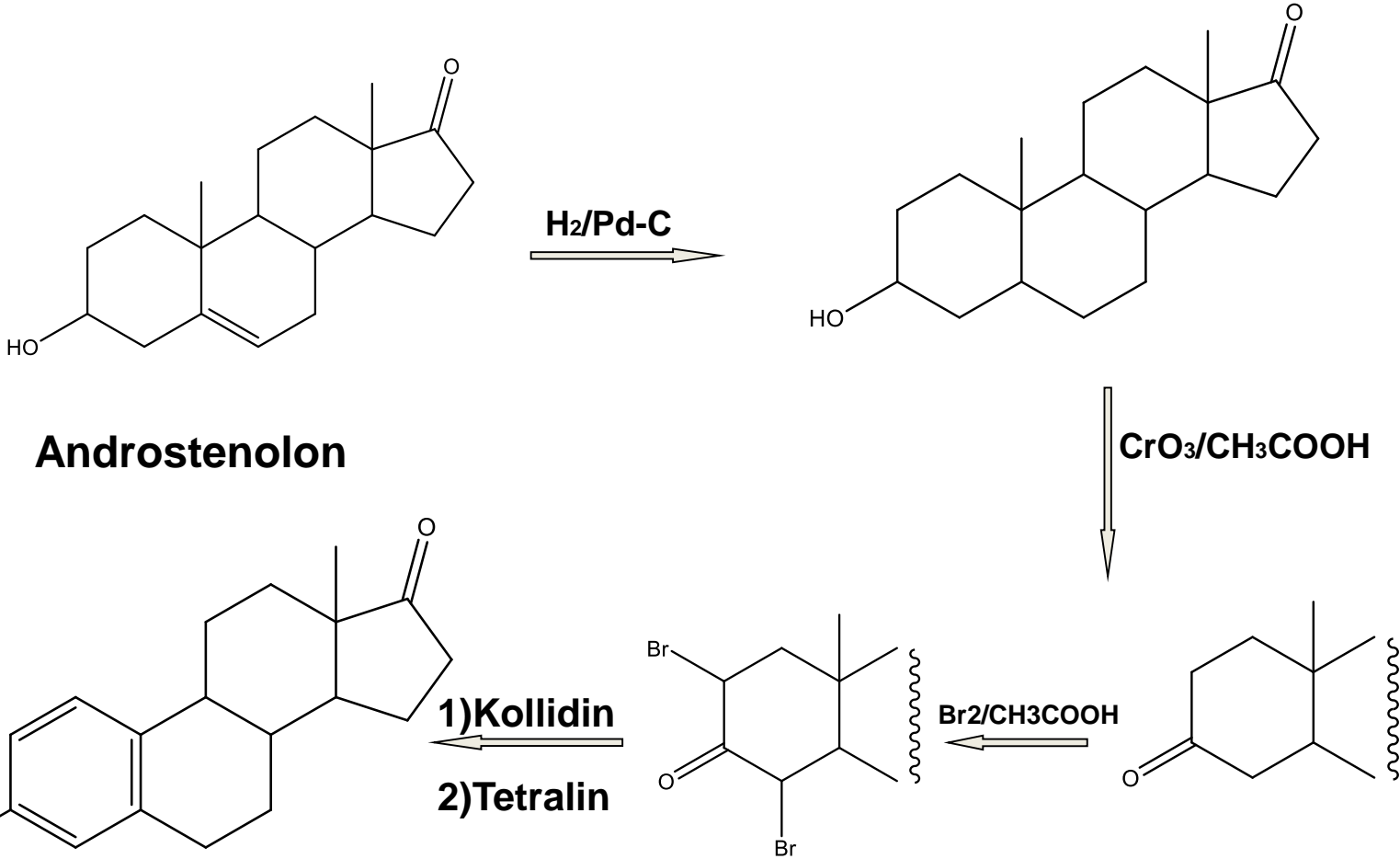


TEDAVİDE KULLANILAN BAZI ÖSTRADIOL ESTERLERİ



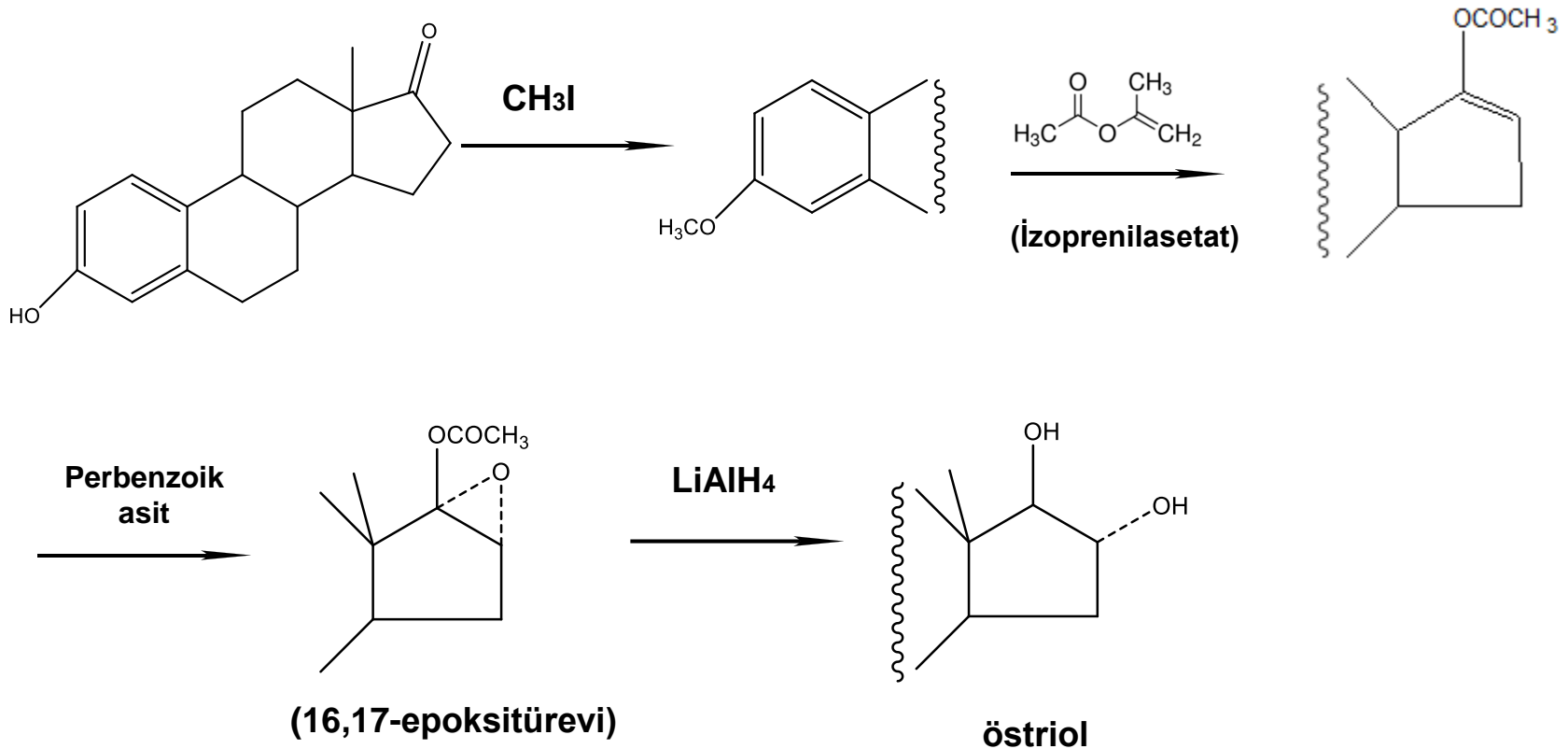
| | R ₁ | R ₂ | |
|-------------------------------|--|--|--|
| Östradiol benzoat | C₆H₅CO- | -H | Di-Pro oleosum,[®] |
| Östradiol dipropiyonat | CH₃CH₂CO- | CH₃CH₂CO- | |
| Östradiol valerat | -H | CH₃CH₂CH₂CH₂CO- | Climen[®] Mesigyna[®] |
| Östradiol undesilat | -H | CH₃(CH₂)₈CH₂CO- | Progynon-depot[®] |
| Östradiol sipiyonat | -H | | |

Östron (3-hidroksi-östra-1,3,5(10)-trien-17-on)



Oral yolla kullanıldığında barsak ve karaciğerde aktivite kaybına uğrar.
İ.M kullanılır

Östriol (östra-1,3,5(10)-trien-16 α ,3,17 β -triol)

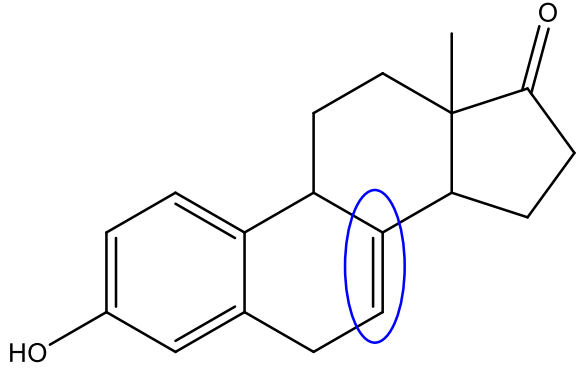


Konjuge östrojenler (Premarin[®], Premella[®])

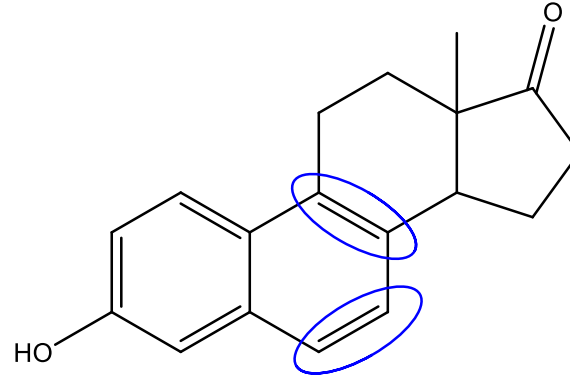
Gebe kısırakların taze veya kurutulmuş idrarından ekstraksiyonla elde edilen östrojen karışımıdır. Başlıca östron olmak üzere diğer doğal östrojenleri ayrıca **ekuilin** ve **ekuilenin** içerir. İçerdiği östrojenik bileşikler sodyum tuzu halindedir.

Total östrojen içeriğinin→

- %50-65-» sodyum östron sülfat,
- %20-35-» sodyum ekuilin sülfat oluşturur.



Ekuilin



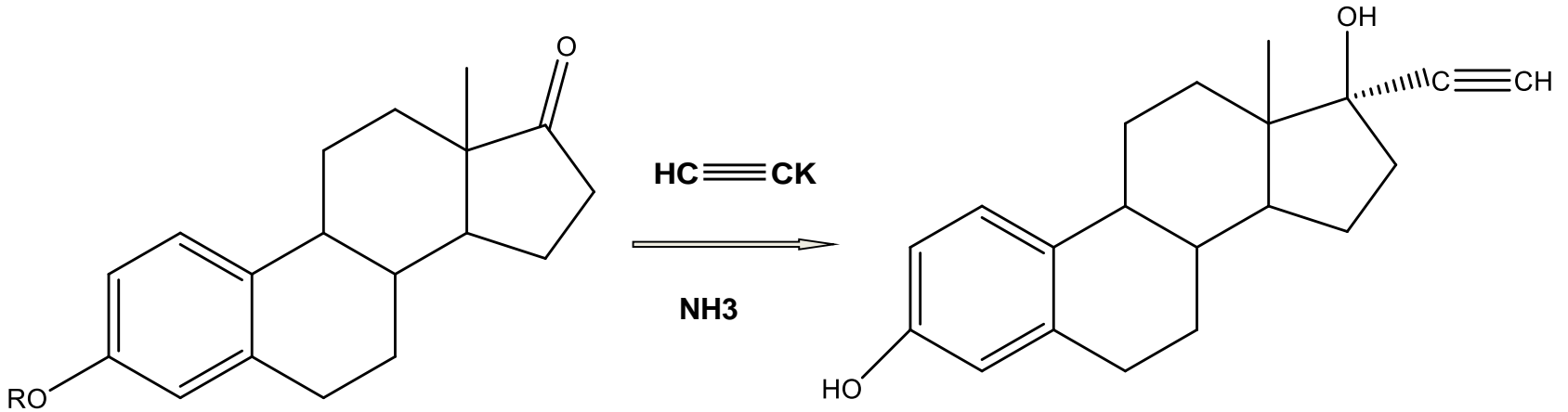
Ekuilenin

Absorbsiyon ve dolaşıma geçişi çok hızlıdır, oral kullanışta aktivite kaybına uğramaz.

Östradiol türevi sentetik bileşikler

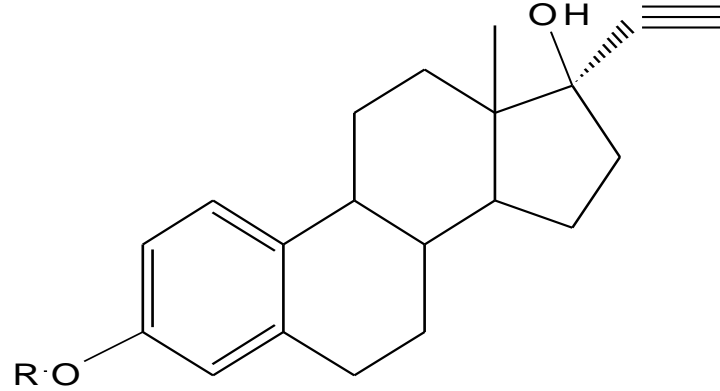
Östradiol'ün 17.konumundaki –OH grubunun oksidasyonunu önlemek amacıyla 17- α -etinil türevleri hazırlanmıştır.

Aktivite; parenteral kullanışta= östradiol
oral kullanışta= 15-20 katı fazladır.



Östron/östron eter

Tedavide Kullanılan Östradiol Türevi Sentetik Östrojenler



R

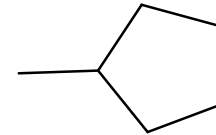
-Etinil östradiol (17 α -etinilöstra-1,3,5(10)trien-3,17 β -diol)

-H

-Mestranol (3-metoksi-17- α -etinilöstra-1,3,5(10)-trien 17 β -ol)

-CH₃

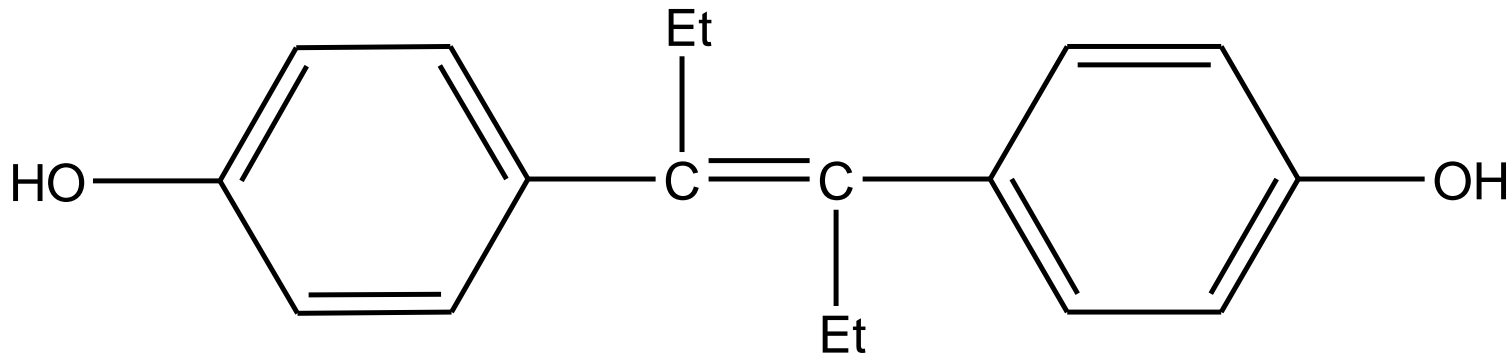
-Kinestrol (3-siklopentiloksi-17- α -etinil östra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol)

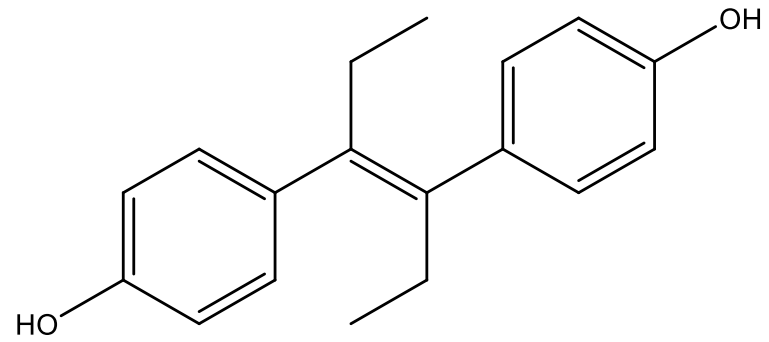


2) Steroit yapıda olmayan östrojenler

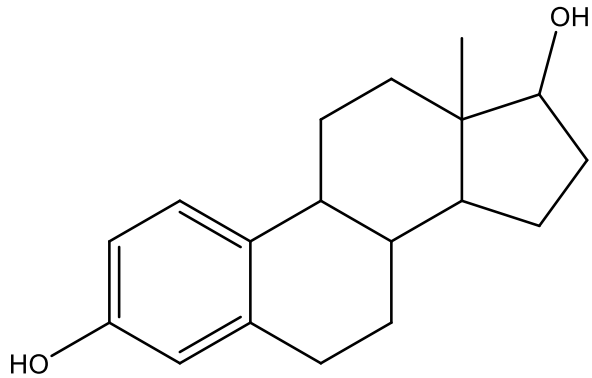
Dietilstilbestrol (trans- α,α' -diethyl-4,4'-stilbendiol)

Steroid halkası taşımamakla birlikte östrojenik etki gösterir.

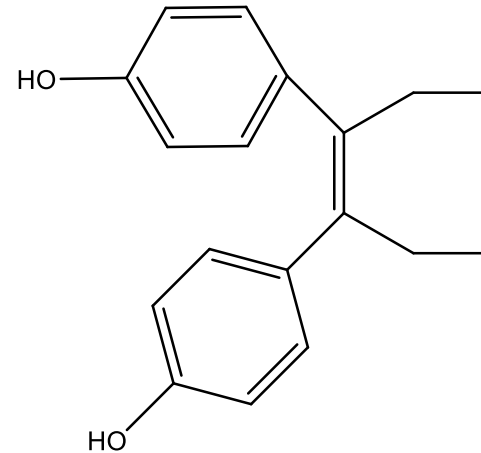




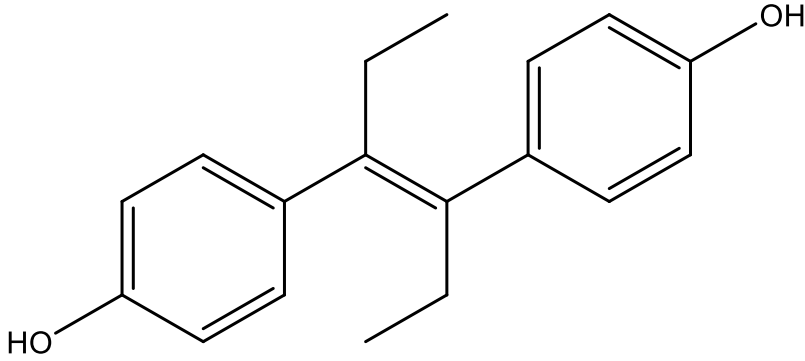
Trans-dietilstilbestrol



Östradiol

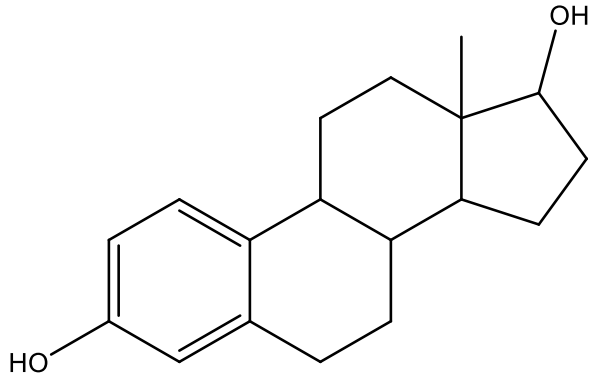


Cis-dietilstilbestrol



Trans-dietilstilbestrol

- Östrojenik aktivite için geniş ve inert bir iskelet üzerinde yerleşmiş, aralarında **8.55 Å** mesafe bulunan **keton** ya da **hidroksil** grubu gibi “**H bağı**” yapabilecek **iki grubun** bulunması yeterli görülmektedir.



Östradiol

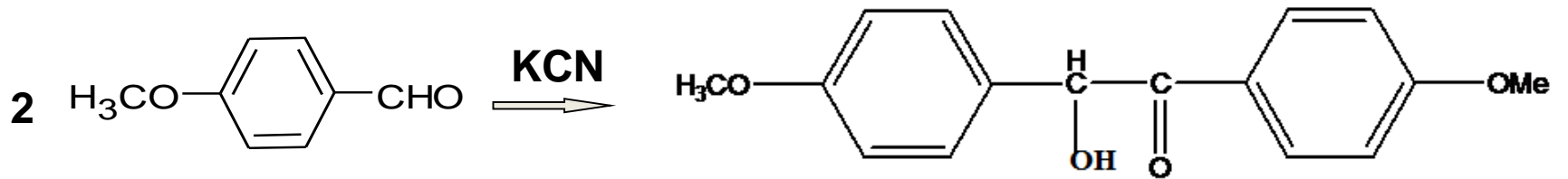
- **Steroid yapıda olmayan** östrojenik bileşikler içinde **en aktif** olanıdır. Oral yoldan östradiol'den 4, östrondan 10 kat daha aktiftir.

Dipropiyonat ve difosfat esterleri halinde veya doğrudan doğruya kullanılır.

Oral, i.m ve vajinal supp. şeklinde kullanılır.

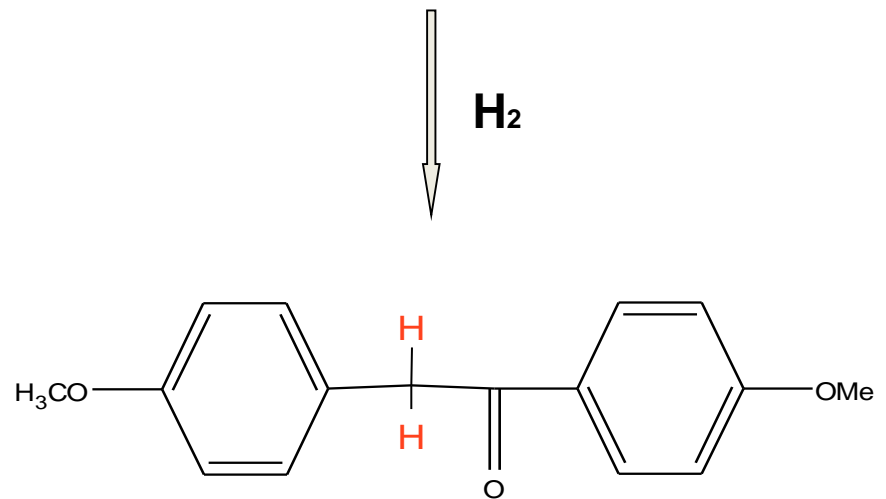
- Postmenopozal meme kanseri tedavisi ile ilerlemiş prostat kanserinde kullanılır.

Trans-dietilstilbestrol sentezi

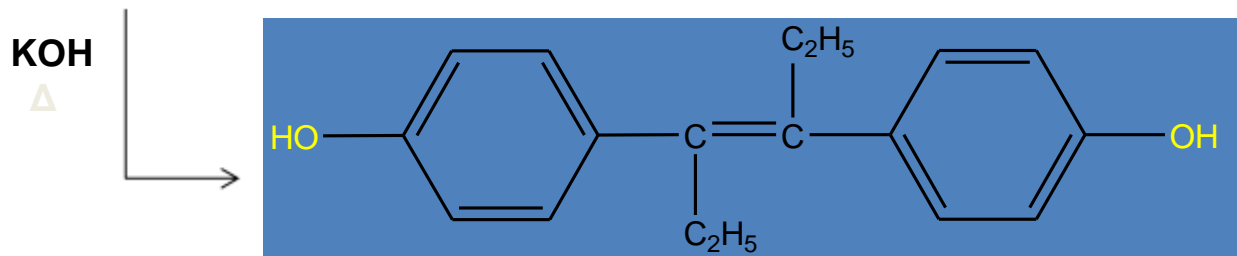
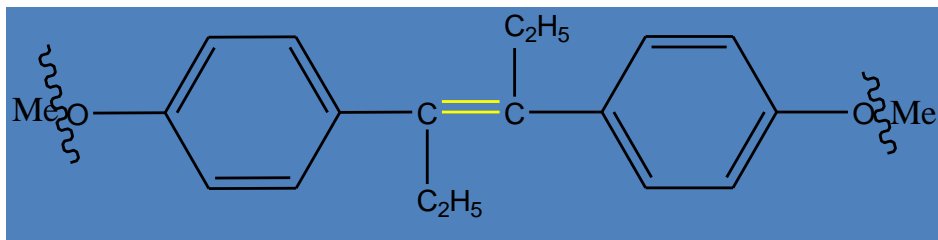
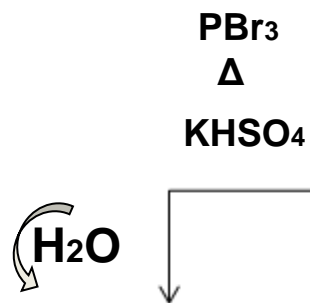
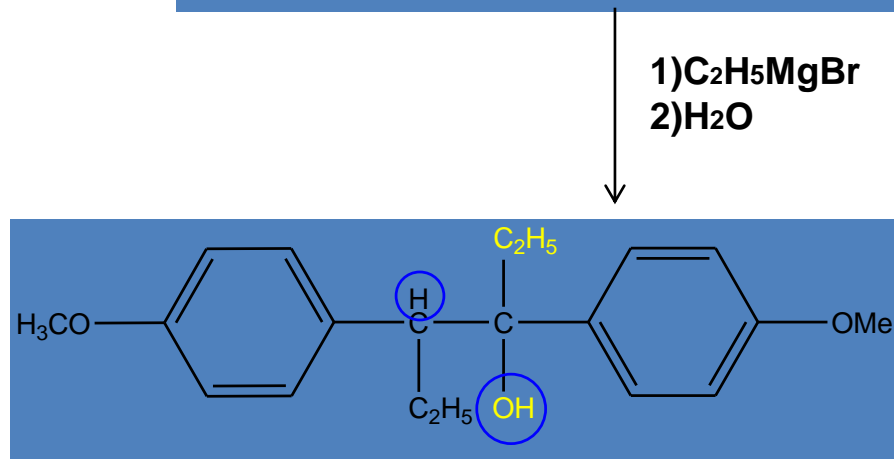
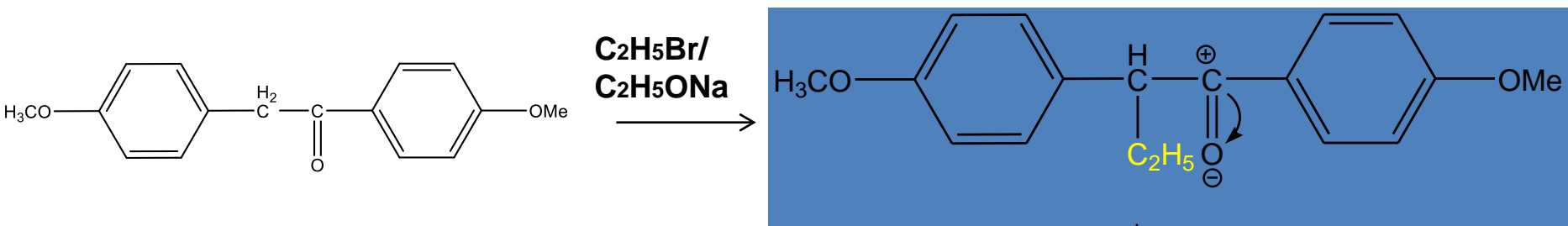


Anisaldehyt

Anisoin

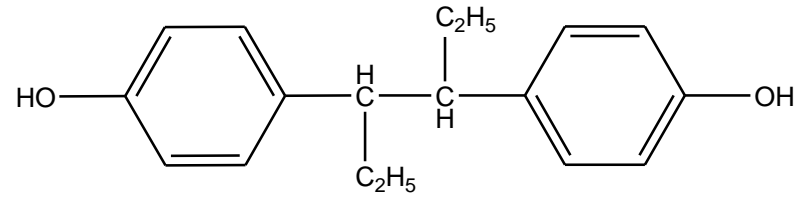
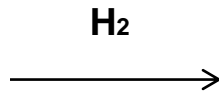


Dezoksianisoin



Hekzesterol 3,4-di(p-hidroksifenil)hekzan

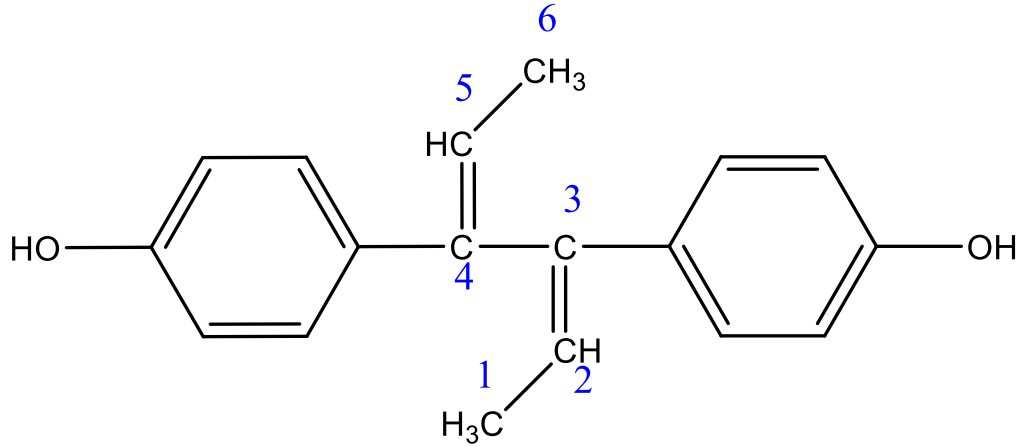
Dietilstilbestrol



Hekzesterol

- **Aktivitesi ve toksisitesi dietilstilsterolden daha düşüktür.**

Dienestrol 3,4-di(p-hidroksifenil) hekza-2,4-dien



- Etki ve özellikleri dietilstilbestrole benzer.

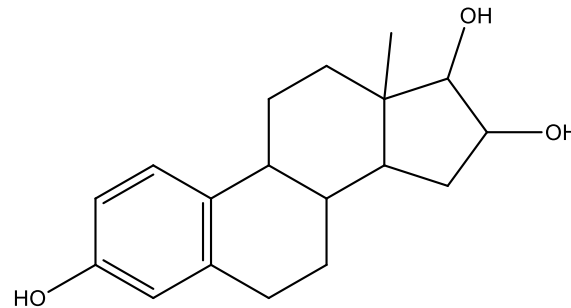
Östrojen antagonistleri

Doğal östrojenik hormonların cinsel ve üreme faaliyetleri ile ilgili fonksiyonlarını değiştirmek ve östrojenlere bağlı meme kanserinin tedavisi amacı ile kullanılan ilaçlardır.

Etki mekanizmalarına göre

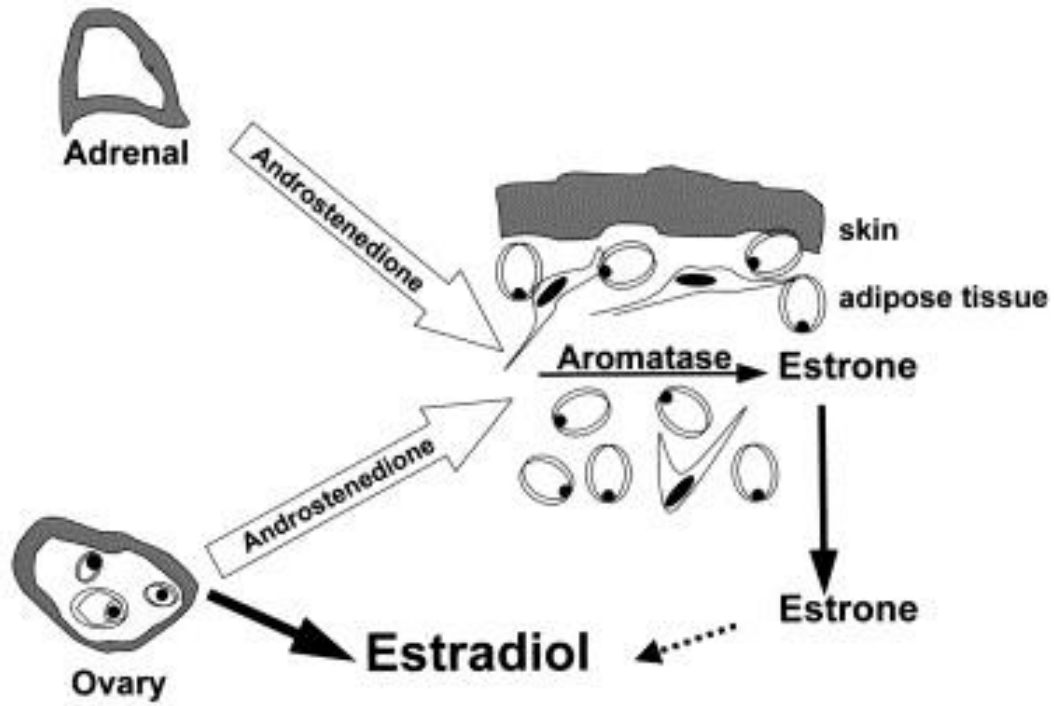
1)Östradiolü engelleyen bileşikler

- Östradiolle yarışmalı olarak hedef hücrelerdeki östrojen reseptörü ile bağlanır ancak reseptörden hızla ayrılırlar, dolayısıyla kuvvetli bir östrojenik etki gözlenmez.
- Reseptörü işgal ederek östradiolün reseptörle birleşmesini engelledikleri için organizmada sentezlenen östrojenlerin etkileri azalır.

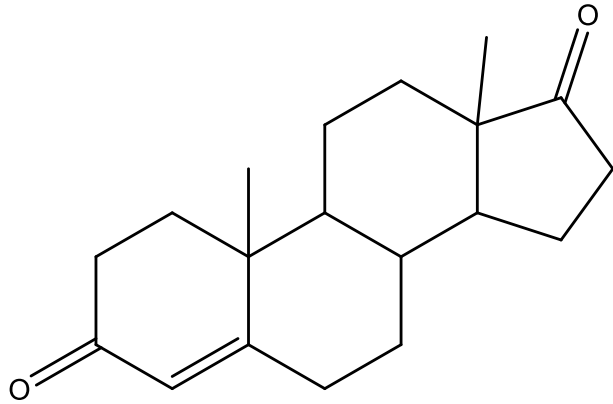


Östriol

2)Aromataz inhibitörleri

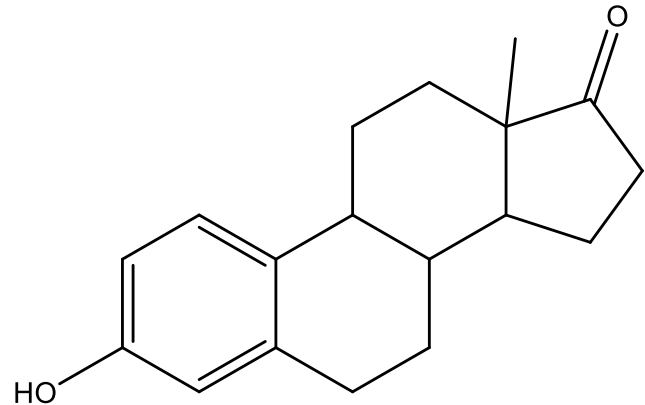


Vücutta östrojenler menopoz öncesi yumurtalıklarda, menopoz sonrası ise böbrek üstü bezinde üretilen androstendion'dan hareketle aromataz enzimi aracılığıyla üretilmektedir.



androstendion

aromataz
→

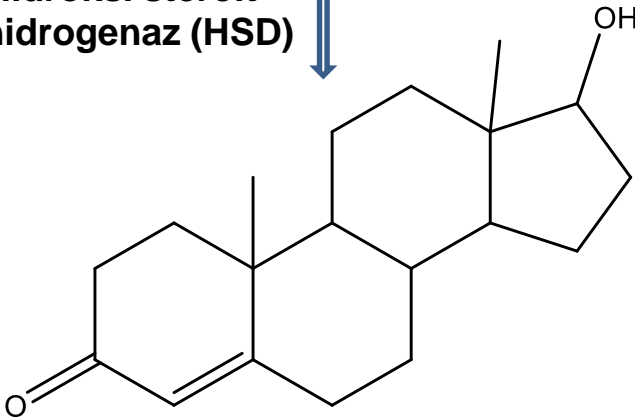


östron

**17-hidroksi steroid
Dehidrogenaz (HSD)**

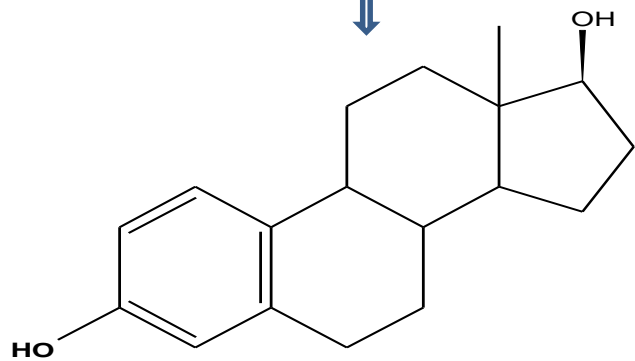


**17-hidroksi steroid
Dehidrogenaz (HSD)**



testosteron

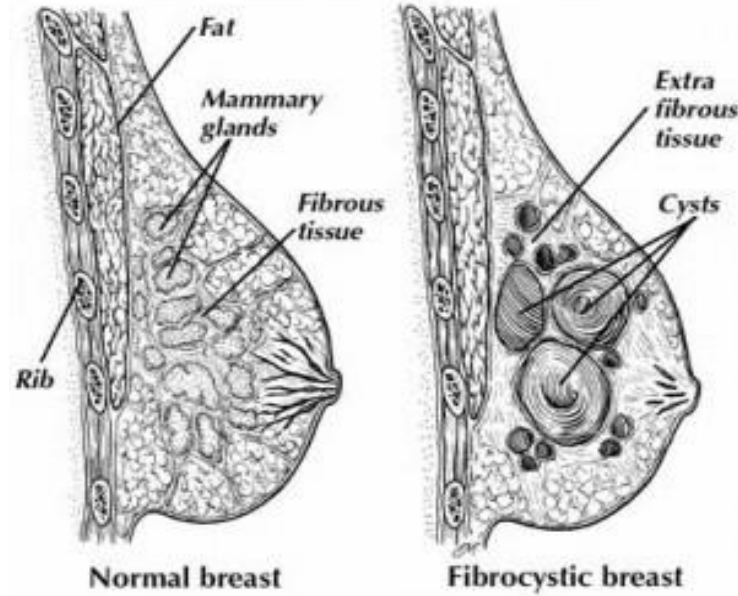
aromataz
→



östradiol

Meme Kanseri & Östrojen

- Meme kanseri kadınlarda görülen kanser tipleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Hayat boyu her 8 kadından birinin kansere yakalanma riski vardır.



Meme Kanseri Etiyolojisi

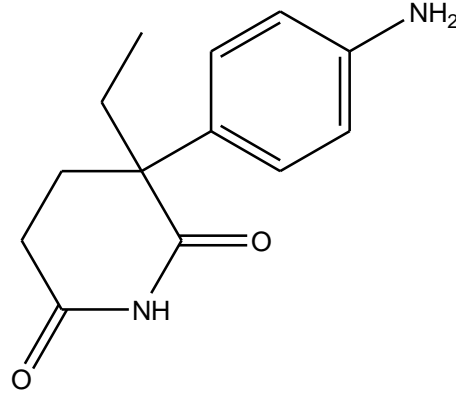
- İnsanlarda meme kanserinin sebebi bilinmemektedir.
- Genetik, çevresel, hormonal, sosyobiyolojik ve psikolojik etkenlerin oluşumda rol aldığı kabul edilmekle birlikte meme kanserli kadınların %80'i bu risk faktörlerine sahip değildir.
- Meme kanseri **riskini artıran** faktörlerin başında endojen **östrojen hormonuna uzun süre ve yüksek oranda maruz kalmanın** geldiği bildirilmektedir.

Meme Kanseri Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| Megestrol asetat | | |
| Antiöstrojen Bileşikler | Östradiolü Engelleyen Bileşikler | Östriol |
| | Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri | Tamoksifen Toremifen |
| | Östrojen Reseptör Antagonistleri | Fulverstrant |
| | Aromataz İnhibitörleri | Aminoglutetimit, Fadrozol, Anastrozol, Letrozol, Vorozol, Formestan, Eksemestan |

1- Non-steroidal İnhibitörler

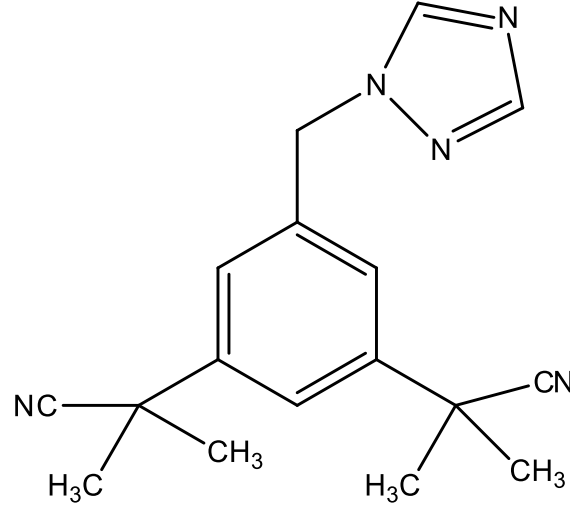
Aminoglutetimid



2-(4-Aminofenil)-2-etilglutetimid

- Kolesterol'ün pregnonolon'a enzimatik dönüşümünü inhibe ederek **glukokortikoidlerin, mineralokortikoidlerin, östrojenlerin, androjenlerin sentezini inhibe eder.**

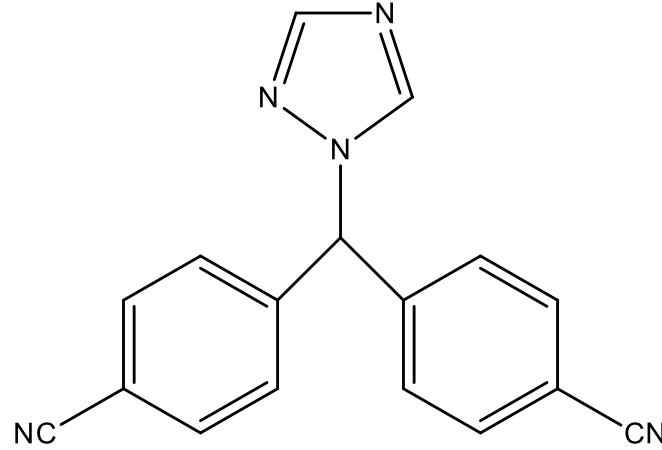
Anastrozol Arimidix®



2,2'-Dimetil-2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-fenilen]-bispropionitril

Bir erken dönem aromataz inhibitörü olan aminoglutemitimid'den farklı olarak **adrenal steroid sentezini inhibe etmez**. Bu nedenle anastrozol alan hastalarda glukokortikoid veya mineralokortikoid replasman tedavisine gereksinim duyulmaz. **Anastrozol serum östradiol düzeylerini önemli ölçüde süprese eder** ve östrojeni antagonize etme bakımından tamoksifene alternatif oluşturur.

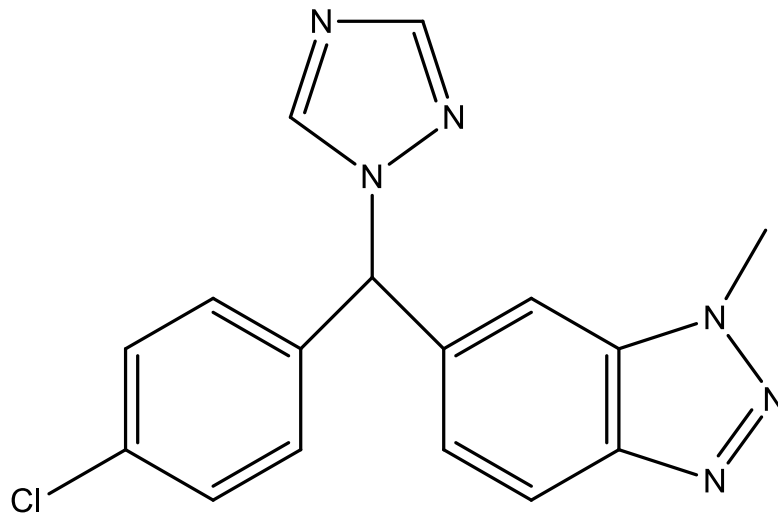
Letrozol Femara® Letroks®



4,4'-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il-metilen)dibenzonitril

Letrozol östrojen biyosentezinde anahtar enzim rolü üstlenen son derece selektif nonsteroidal bir aromataz enzim inhibitörüdür. Postmenopozal kadınlarda **antiöstrojen tedaviye rağmen nükseden** ya da **ilerleme gösteren meme kanseri** olgularının tedavisinde kullanılır. Letrozol sentetik oral bir projestin olan megestrol asetat'a kıyasla daha iyi tolere edilir ve daha etkili görünmektedir.

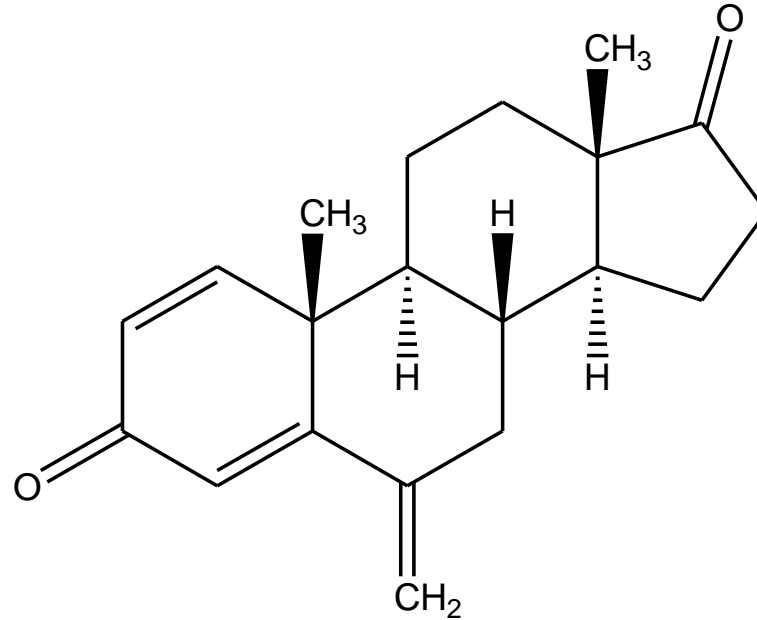
Vorozol



(+)-S-6-[(4-klorofenil)(1,2,4-triazol-1-il)metil]-1-metilbenzotriazol

2- Steroidal İnhibitörler

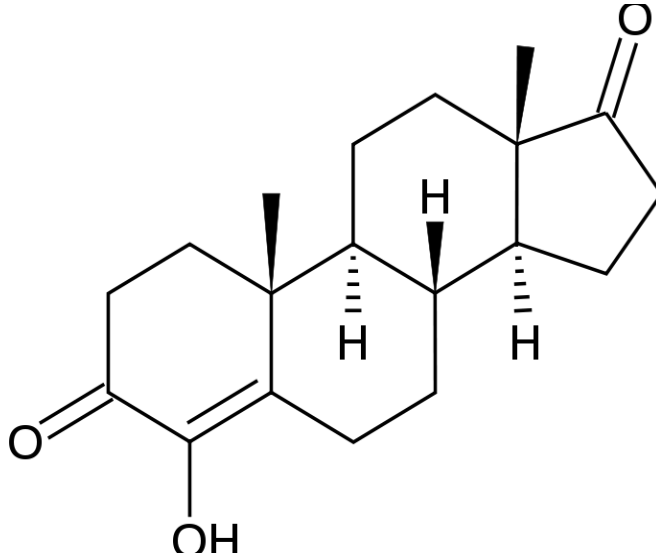
Eksemestan- Aromasin®



6-Metilidenandrost-1,4-dien-3,17-dion

- Eksemestan steroid yapılı irreversibl bir aromataz inhibitörüdür. Meme kanserinin ikinci sıra hormonal tedavisinde kullanılır.

Formestan Lentaron®



4-Hidroksiandrost-4-en-3,17-dion

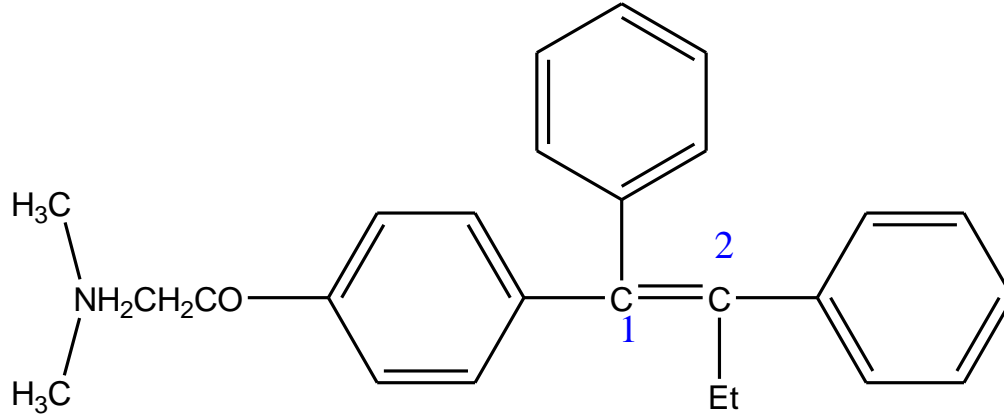
- Aromataz enzimini kompetitif olarak inhibe ederek bulunduğu tüm dokularda östrojen biyosentezini önemli ölçüde azaltır.
- Postmenopozal ilerlemiş meme kanseri olgularında kullanılır.

- Aromataz inhibitörleri östrojen sentezini sağlayan aromataz enzimini bloke ederek **östrojenik hormon düzeylerini azaltmayı amaçlamaktadır.**
- Günümüzde kullanılan aromataz inhibitörleri Anastrozol, Letrozol, Eksemestan ve Formestan'dır.
- Aİ'leri ER(+) meme kanserlerinde vücutta östrojen üretimini ciddi oranda azaltmaları nedeniyle kullanılmaktadır.
- Aromataz inhibitörleri günümüzde, **hormon reseptörü-pozitif meme kanserli menapozdaki** kadınların tedavisinde kullanılabilir. **Menopoz öncesi** kadınların hormonal tedavisinde ise, **antiöstrojenler** hala tercih edilen tedavi seçeneğidir.

3) Antiöstrojen Bileşikler

a- Trifeniletilen antiöstrojenler

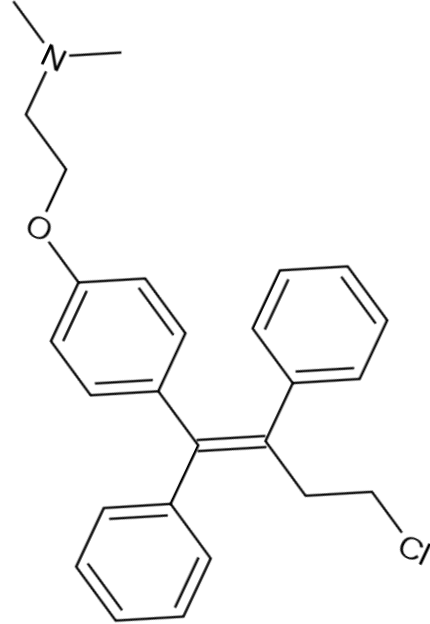
Tamoksifen Sitrat → Apo-tamox®, Nolvadex®, Tamox®



(Z)-1-[(p-dimetilaminoetoksi)fenil]-1,2-difenil-2-etiletilen

- Hedef hücrelerde östrojen reseptörünü bloke eder-»östrojenik cevap oluşmaz.
- Kısırlık tedavisinde kullanılır.
- Meme kanserinin tedavisinde meme cerrahisine yardımcı olarak ve meme kanseri riski taşıyan kadınlarda meme kanserinin önlenmesi amacıyla kullanılır.

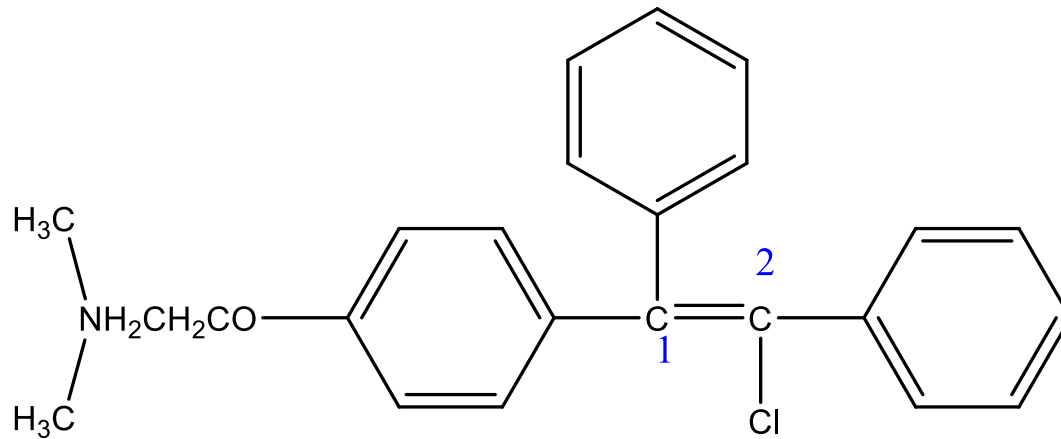
Toremifen Fareston®



(Z)1-[(p-dimetilaminoetoksi)fenil]-1,2-difenil-2-(2-kloroetil)etilen

Selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Meme kanseri tedavisinde ve prostat kanserinin önlenmesinde kullanılır.

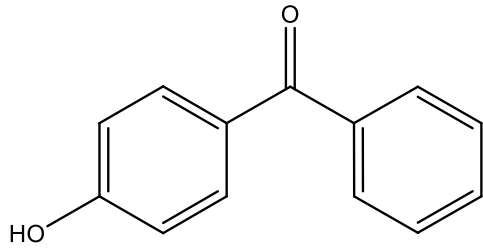
Klomifen sitrat Fertilin® , Klomen®



1-[(p-dimetilaminoetoksi)fenil]-1,2-difenil-2-kloroetilen sitrat

Amenore veya anovülatör menstrüel siklusa bağlı kısırlık tedavisinde kullanılır.

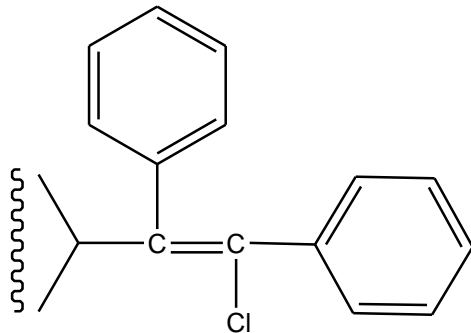
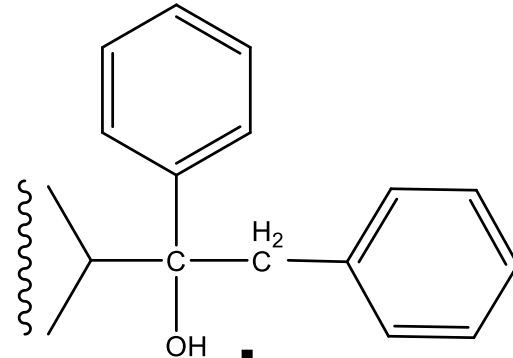
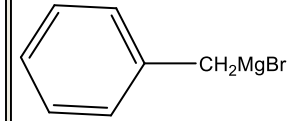
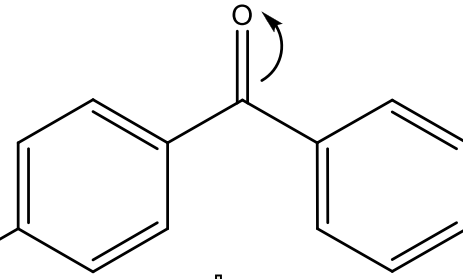
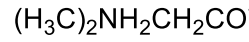
Hipofizdeki östrojen reseptörünün bloke edilmesi sonucu, aşırı miktarda salgılanan follitropin ve lutropin etkisiyle overler stimüle edilir ve büyür → genellikle birden fazla folikül olgunlaşır → **ovulasyon** **stimüle** edilir.



4-hidroksi benzofenon

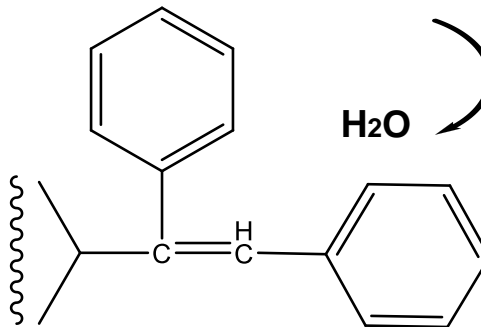


$-\text{HCl}$



NCS

**N-kloro
süksinimit**

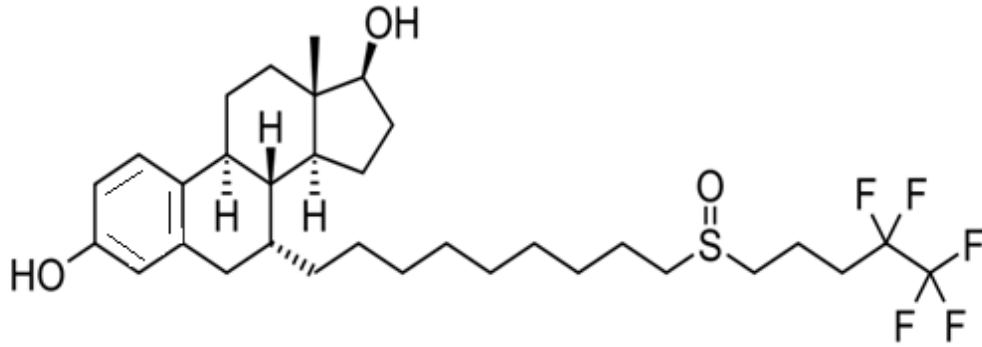


H₂O

İzomer karışımı halindedir.

b- Östrojen Reseptör Antagonisti Antiöstrojenler

Fulvestrant Faslodex®



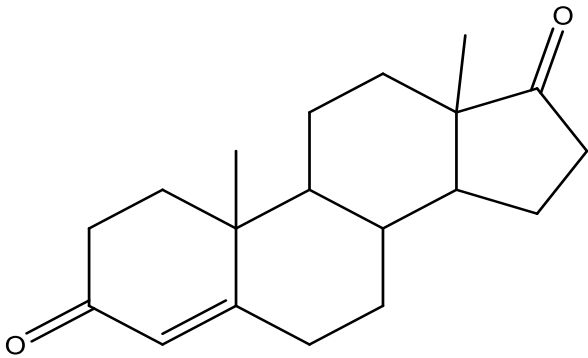
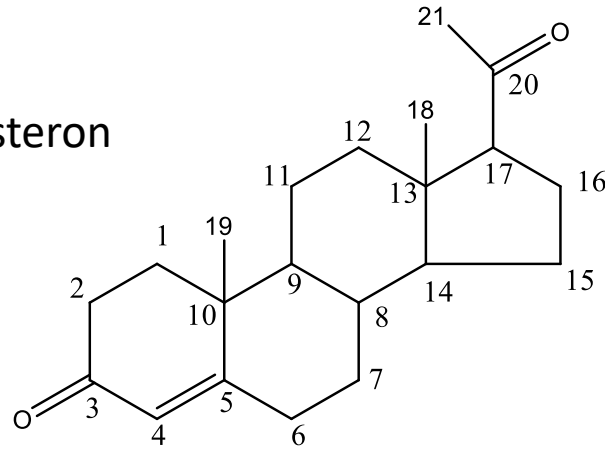
(7 α ,17 β)-7-{9-[(4,4,5,5,5-pentafloropentil)sulfinil]nonil}östra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol

Tamoksifen gibi östrojen reseptörünü bloke etmez, reseptörü parçalayarak antagonist etki gösterir. İlerlemiş ve metastaz yapmış meme kanseri tedavisinde kullanılır.

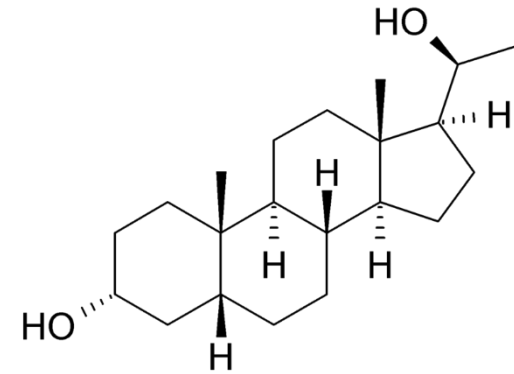
Progestajen Hormonlar

- İnsanlarda doğal olarak bulunan progestajen hormon progesterondur. Yarı ömrü çok kısadır (birkaç dakika) → süratle metabolik inaktivasyonuna uğrar (*Androstan-3,17-dion ve 5- β -pregna-3 α -20-diol*) → dolaşımdaki miktarı çok küçüktür.

Progesteron



Androstan-3,17-dion

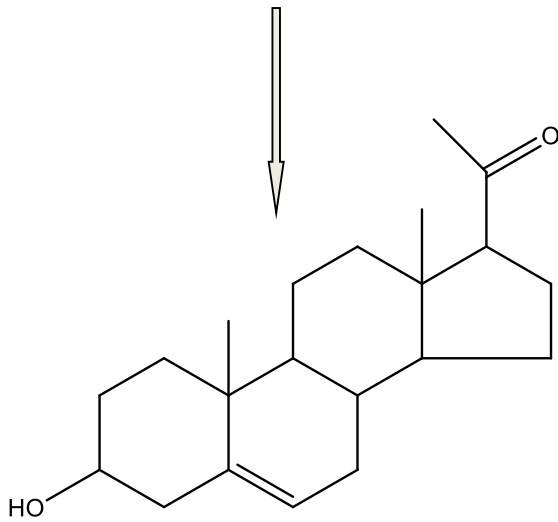


5- β -pregna-3 α -20-diol

- Kadınlarda yumurtalıklarda,
hamilelikte plasentada,
- Erkeklerde az miktarda testislerde,
- Her iki cinste adrenal kortekste sentezlenir

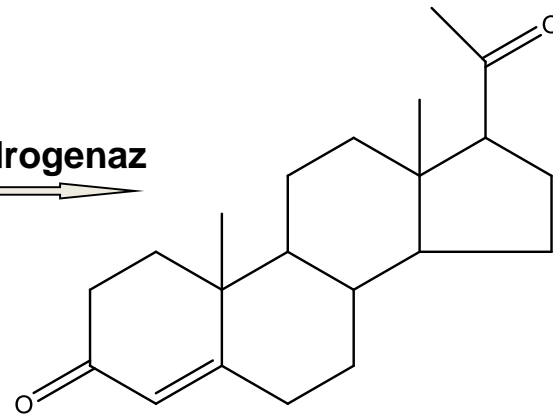
Biyosentez

Kolesterol



pregnenolon

3 β -hidroksi
Steroit dehidrogenaz



progesteron

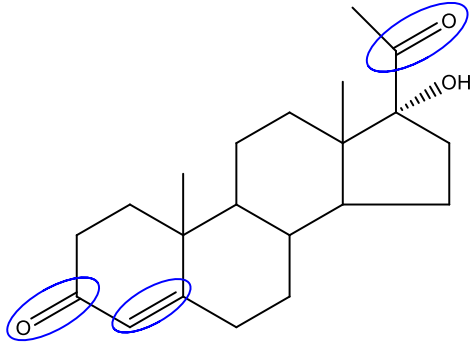
Etkileri

- Gelişme çağında alveoler meme dokusunun oluşumunu hızlandırır,
- Yetişkinlerde menstrüel siklusu düzenler,
- Uterusta endometrium üzerine etkir, önemli bir etkisi **uterusun kontraktilesini azaltmasıdır**. Uterus üzerindeki etkilerini nedeniyle, progesteron döllenmiş ovumun uterusu yerleşmesi ve gebeliğin devamı için gereklidir,
- Hipotalamustaki reseptörlerle etkileşerek gonodotropik hormon salgılanmasını engeller → antiovülatör etki gösterirler,

- Fonksiyonel rahim kanamalarında doğrudan doğruya, yeterli olmadığı taktirde östrojenler veya androjenlerle birlikte,
- Amenorede
- Dismenorede
- Premenstrüel tansiyonda,
- Kısırlık tedavisinde,
- Endometriyum kanserinde
- Doğrudan veya çoğunlukla östrojenlerle birlikte oral kontraseptif olarak kullanılırlar.

Doğal progestajen hormon progesteronun **oral aktivitesi düşüktür**, sentetik yollarla oral aktivitesi yüksek çeşitli bileşikler geliştirilmiştir.

1) 17- α -Hidroksi progesteron türevleri

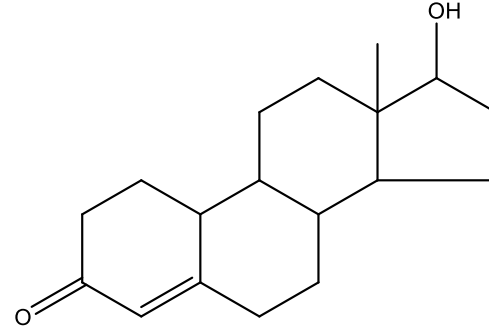


- 3 okso, Δ^4 , 20 okso \rightarrow ana yapı
- Δ^6 , 6-CH₃ veya X \rightarrow aktivite artar
- 17 α OH \rightarrow ana yapı



Esterleştirilirse (20. konum karbonil grubunun red. engelleyerek) aktivite artar, ayrıca oral kullanım sağlar.

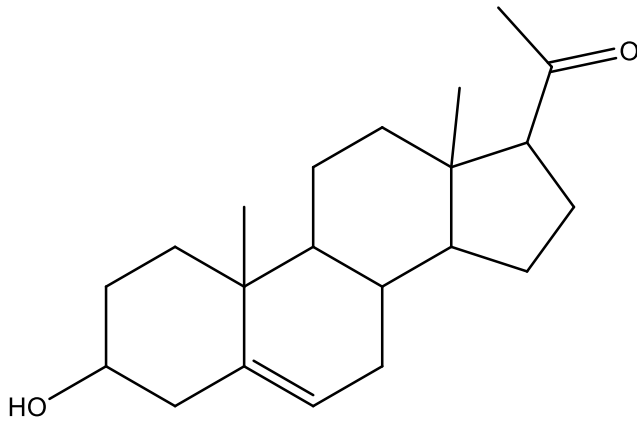
2) Androjenik progestajenler



- 19-nor \rightarrow progestajen akt. \uparrow
- 3 okso, Δ^4 , 17 β OH \rightarrow ana yapı
- 17 α alkil \rightarrow oral kullanım sağlar
- 17 β OH esterleştirilirse \rightarrow etki süresi artar
- Δ^6 , 6CH₃ veya X \rightarrow aktivite artar
- 3 dezoksi \rightarrow androjen aktivite azalır.

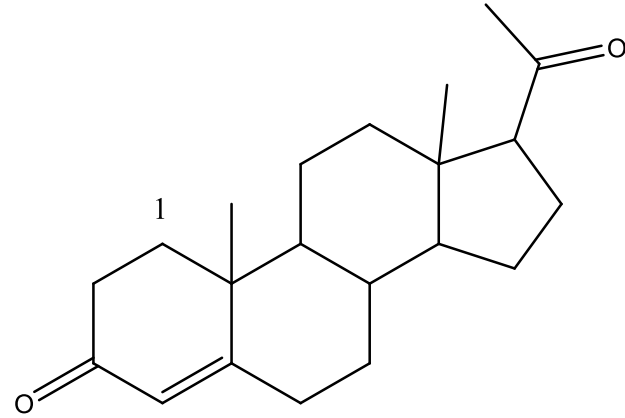
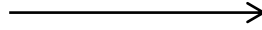
Progesteron İlaçlar

Progesteron Progestan®



pregnenolon

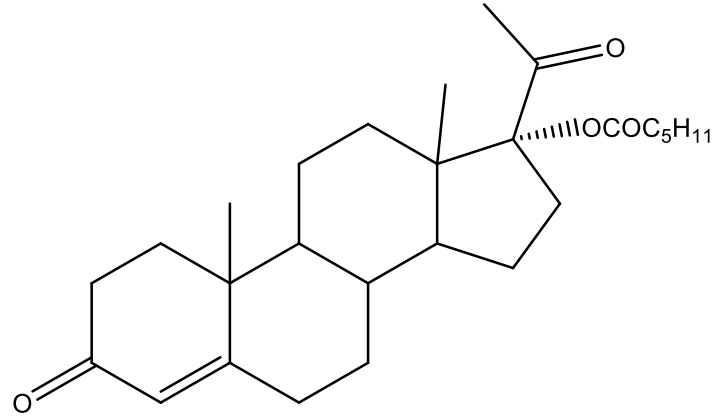
Oppenauer ox.



pregn-4-en-3,20-dion

Oral kullanılmaz, İ.M. verilir. Oral aktivite İ.M. aktivitenin 1/12'si kadardır.

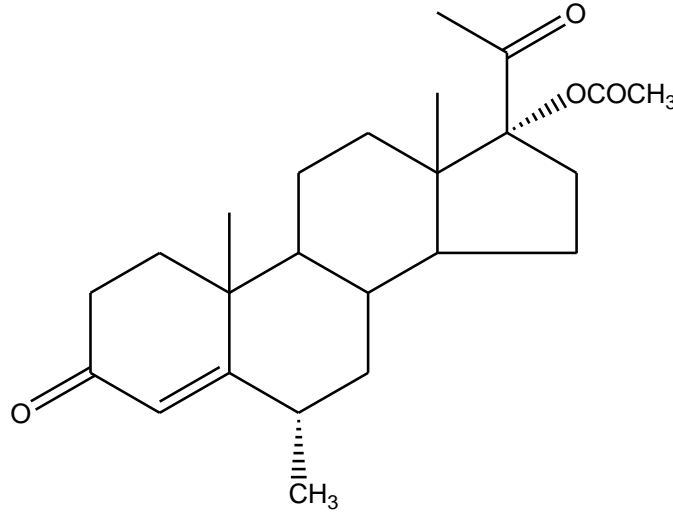
Hidroksiprogesteron kaproat Proluton-depot®



17- α -hidroksipregn-4-en-3,20-dion hekzanoat

- Progesterondan 4-10 kat aktif.
- Menstrüel bozukluk ve uterus kanserinde i.m. kullanılır.

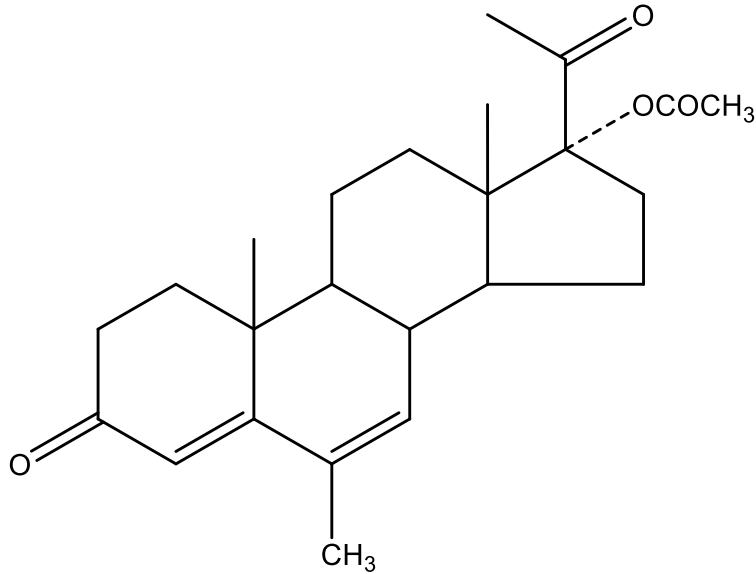
Medroksiprogesteron asetat Depo-provera®



17 α -hidroksi-6 α -metil pregn-4-en-3,20-dion asetat

- Parenteral → Progesterondan 50 kat aktif
- 6 metil → bu konumun metabolik hidrosilasyonunu, Δ^4 ve 3 okso gruplarının metabolik redüksiyonunu önleyerek aktiviteyi ve etkisini artırmaktadır.
- Ester → etki süresini uzatmaktadır.
- Menstrüel bozukluk, abortus, uterus kanserinde oral ya da İ.M. Kullanılır.

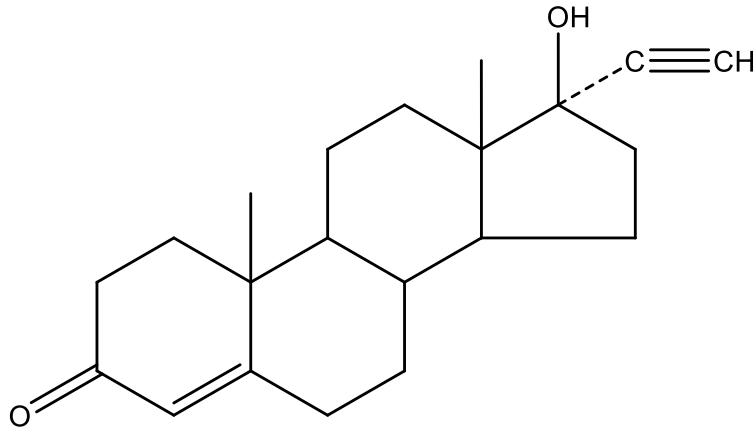
Megestrol asetat Borea®



17- α -hidroksi-6 β -metil-pregn-4,6-dien-3,20-dion asetat

- Oral yoldan meme ve endometrium kanserinde kullanılır.

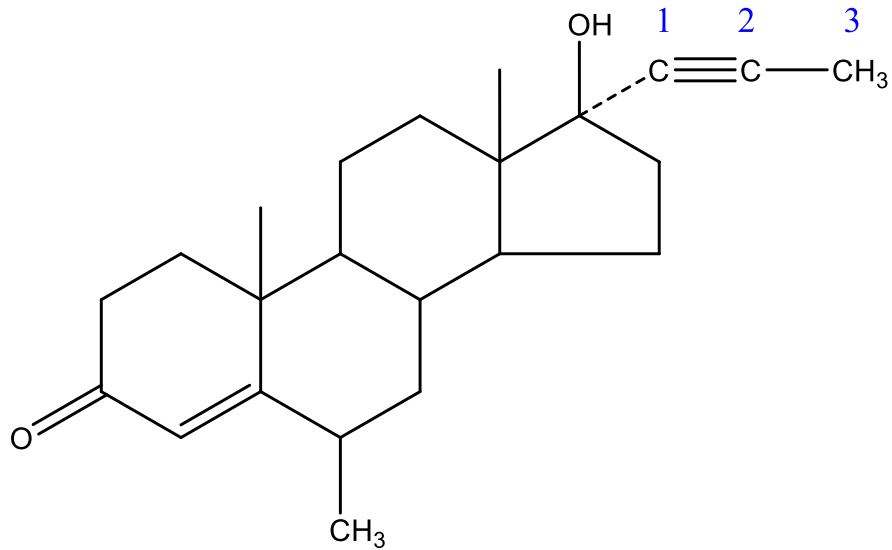
Etisteron



17- α -etinil-17 β -hidroksandrost-4-en-3-on

- Aktivitesi s.c. progesteronun 1/10 kadardır.
- Oral yoldan tercih edilen bir bileşiktir.

Dimetisteron

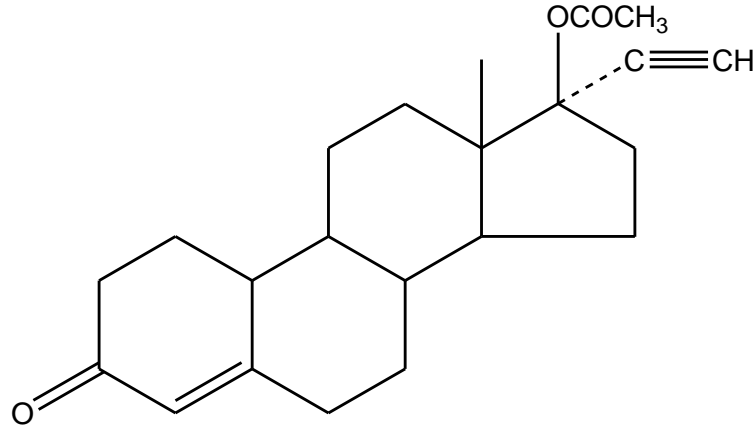


17- β -hidroksi-6 β -metil-17 α -(propin-1-il)-androst-4-en-3-on

- Oral olarak etisterondan 12 kez aktif.
- Oral kontraseptif olarak kullanılır.

2. Androjenik Progestajenler

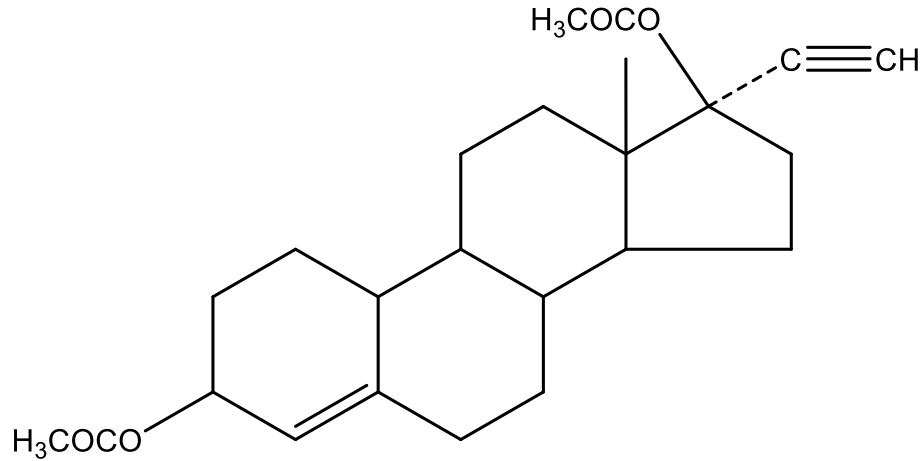
Noretisteron/ Noretisteron asetat Primolut-N®



17 α -Etinil-17 β -hidroksiöstr-4-en-3-on asetat

- Kendisi ya da asetat esteri halinde kullanılır.
- Oral ve paranteral etkili,
- Menstrüel bozukluklarda ve oral kontraseptif olarak kullanılır.

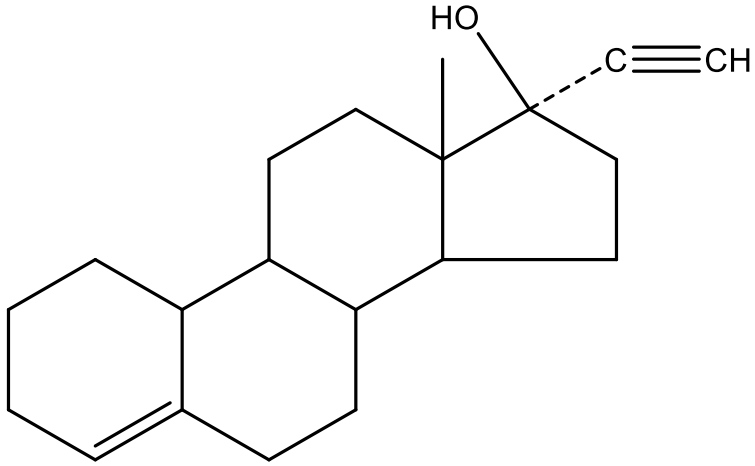
Etinodiol Diasetat Femulen®



17 α -etinil-3 β ,17 β -dihidroksiöstr-4-en-3,17 diasetat

- Oral yoldan progestajen olarak kullanılır. Ayrıca oral kontraseptiflerin yapısına girer.

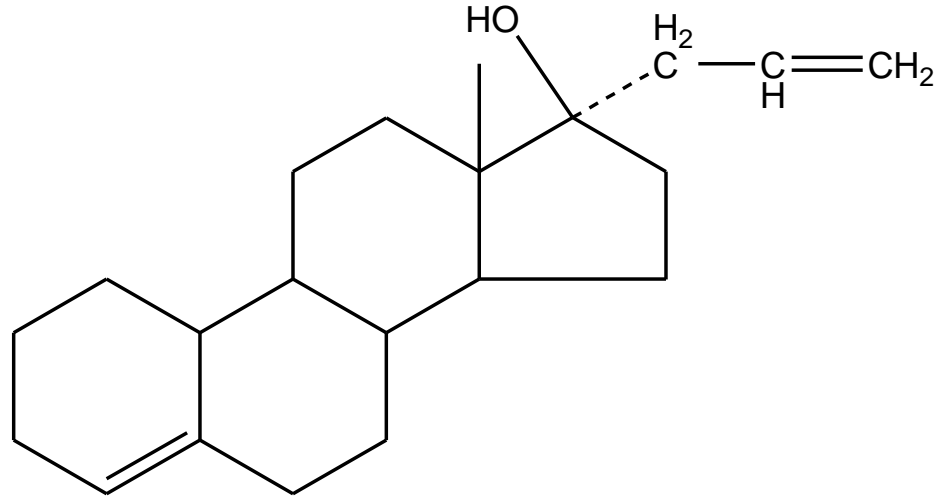
Linestrenol (Linesterol) Orgametril®



17α-etinil-17β-hidroksiöstr-4-en

- Oral yoldan aktiftir.
- Oral kontraseptif olarak kullanılır.

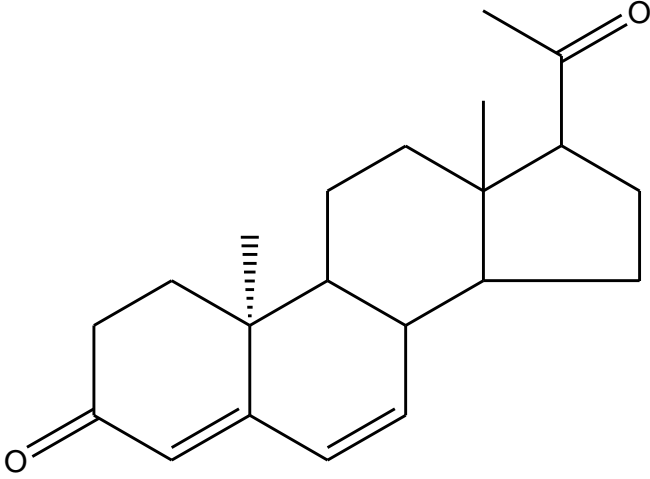
Allilöstrenol



17 α -allil-17 β -hidroksi-östr-4-en

- Oral etkili.
- Progesteron eksikliği, abortus ve erken doğum ihtimaline karşı kullanılır.

Didrojesteron Duphaston®



9β-10α-pregna-4,6-dien-3,20-dion

- Retro bileşigidir.
- Oral yoldan progestajen tedavisinde kullanılır.

PROGESTAJEN ANTAGONİSTLERİ

Hamileliđi önleyici ve giderici bileşiklerdir.



Progesteron antagonistleri



Progesteron reseptörlerine bağlanarak progesteronun etkisini önlerler.

Örn: Mifepriston



Progesteron sentezini engelleyenler

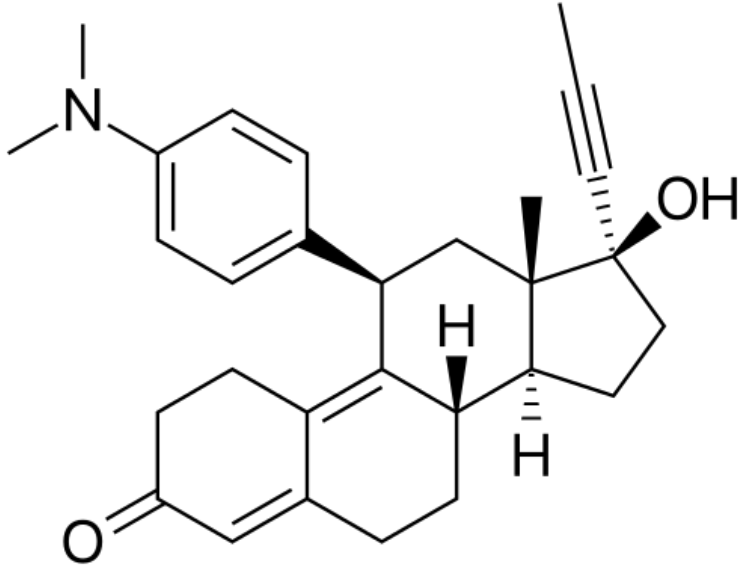


Progesteron sentezini katalize eden enzimlerden 3β-hidroksi steroid dehidrogenaz enzimini inhibe ederek progesteron sentezini engellerler. Ancak diğer steroid hormonların sentezini de engellediklerinden çok fazla kullanılmazlar.

Örn: trilostan, epostan

(adrenokortikoid antagonistleri)

Mifepriston



- Foliküler fazda ovülasyon oluşumunu önler.
- Luteal fazda kanamaya neden olur.
- Gebeliğin başlangıcında abortusa neden olur.

17β-hidroksi-11β-[4(dimetilamino)fenil]-17α-(1-propinil)-östra-4,9-dien-3-on

Abortifasiyanlar

Mifepriston gebeliğin ilk döneminde güvenle kullanılabilecek bir ilaçtır.

Gebeliğin son dönemlerinde ise bu amaçla prostaglandinlerden yararlanır.

Mifepriston → Hamileliğin ilk dönemlerinde, uterustaki progesteron reseptörlerini bloke ederek, blastositlerin ayrılmasına neden olur, bu durum blastositlerin atılmasını kolaylaştırır. Progesteronun uterusu etki edememesi sonucu myometriyum prostaglandinlerin kontraktil etkilerine karşı hassaslaşır → uterus prostaglandin düzeyi yükselir → Abortus meydana gelir.

Prostaglandinler → uterus kontraktilitesini artırarak abortus meydana getirirler.

- Prostaglandin E₂ (DINOPROSTON)
- Prostaglandin F_{2α} (DINOPROST)

KAYNAKLAR

- 1.Farmasötik Kimya, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2016
- 2.Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 12E, John M Beale, Lippincott Williams and Wilkins, 2010
- 3.Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 7th Ed. Wolters kluwer Health Adis, 2012