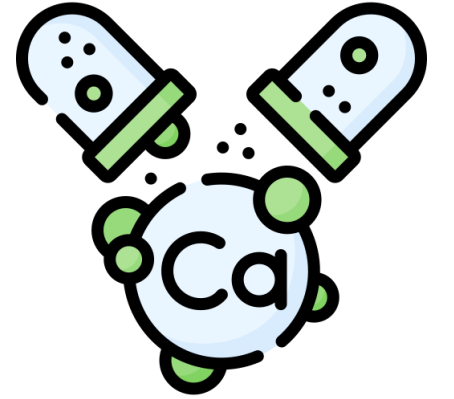




Kalsiyuma Bağlı Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ
aolgac@gazi.edu.tr

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Ab.D.



Giriş

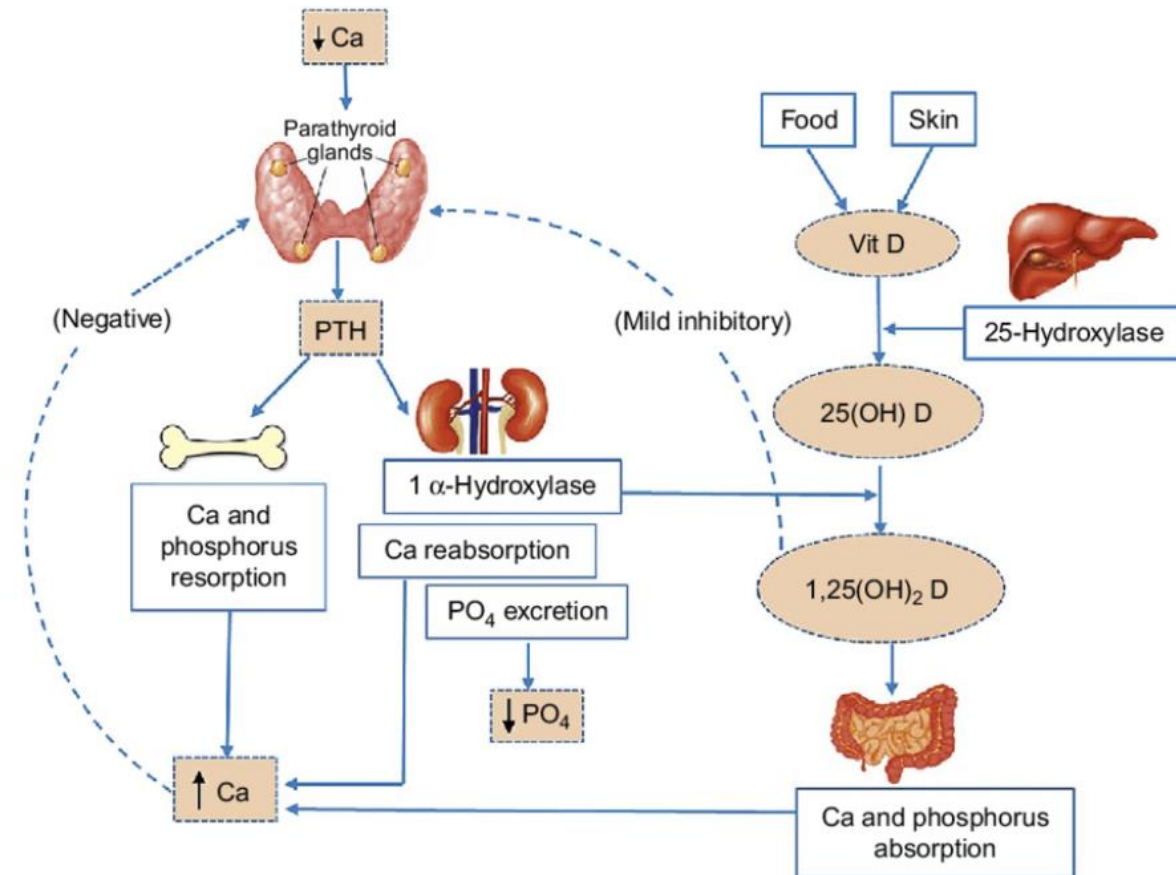
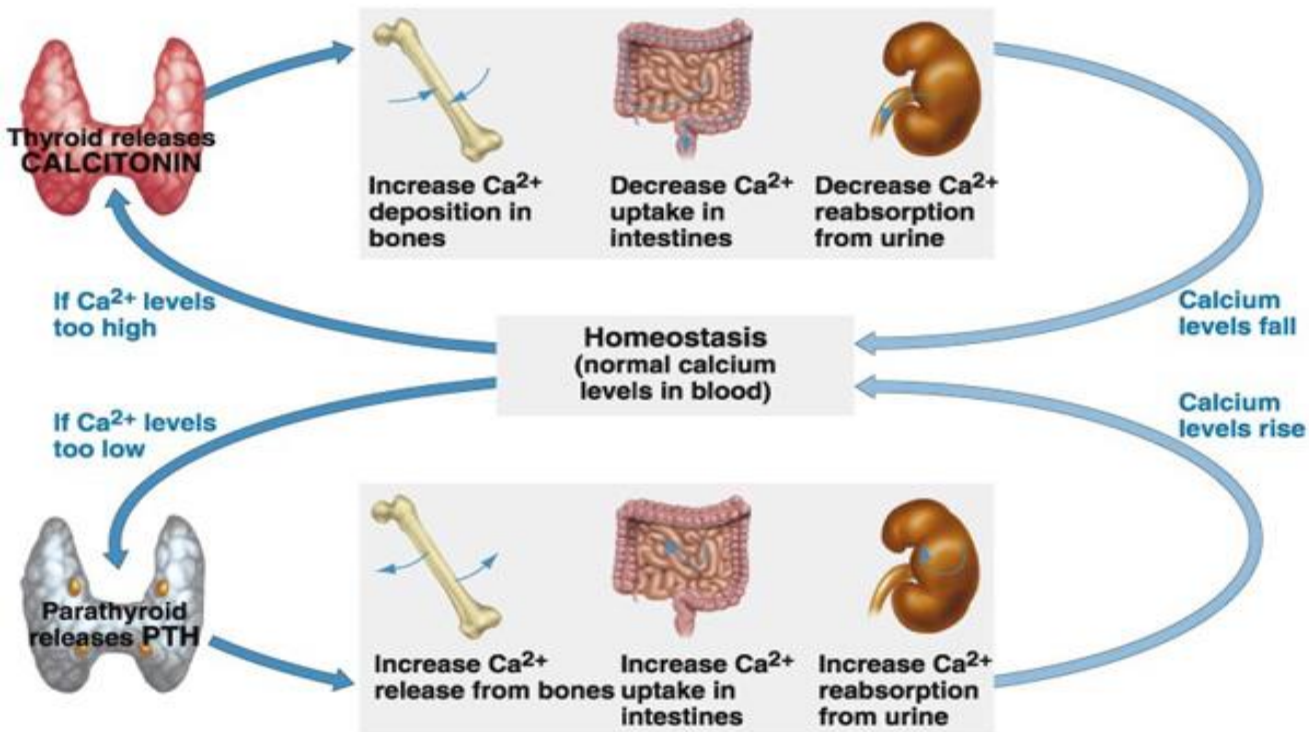
- Kalsiyum
- Kalsiyum Homeostazı
 - Kalsitonin ve PTH Hormonları
- Kalsiyum Homeostazında Dengesizlik Hastalıkları
 - Risk faktörleri
- Kalsiyum Homeostazı Düzenleyici İlaçlar ve İlaç Grupları
 - Etki Mekanizmaları
 - Yapı Etki İlişkileri
 - Klinik Kullanımları
 - Metabolizasyonları

Kalsiyum

- 70 kg ağırlığındaki bir insanın vücudunda 1 kg kalsiyum bulunur.
 - Yaş, cinsiyet ve hormonal duruma göre değişiyor.
 - %99'u kemik ve dişlerde bulunur.
 - %1'i hücre dışı sıvılarda ve kanda bulunur.
- Kendi içerisinde %5-10 sapma söz konusu ve bu da hormonla düzenleniyor.

Kalsiyum Homeostazi

- Kalsitonin
- Paratiroid Hormon (PTH)



Kalsiyum Homeostazında Dengesizlik Sonucu Ortaya Çıkan Hastalıklar

- Osteoporoz
- Hipokalsemi
- Hiperkalsemi
- Hipoparatiroidizm
- Hiperparatiroidizm

Osteoporoz

- Kemik dokusundaki yapısal bozukluklar

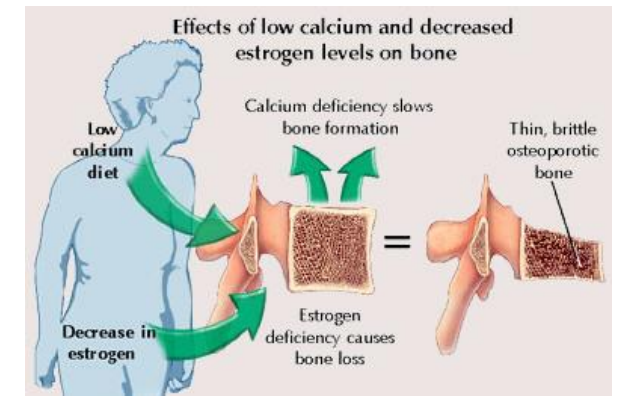
- Kemikte Ca^{++} miktarının azalması ve kemik ağırlığının düşmesi.
- Östrojen üretiminin durması.
- Kemik Yıkımı > Kemik Oluşumu

Osteoblast (OB) – Kemik oluşumunda rol alan hücreler.

Osteoklast (OC) – Kemiği parçalamada rol alan hücreler.

Tedavi

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)



Risk Faktörleri

- Erken Menopoz
- Yaş
- Ailede osteoporotik kırık öyküsü
- Önceden kırık yaşamak
- Enflamatuvar eklem hastalığı ya da astım
- Kemik yıkımını hızlandıran ilaçların kullanımı
 - Kortizon, guatr ilaçları, sara ilaçları, heparin
- Yeterli Kalsiyum veya D vitamini almama
- Sigara içme, alkol kullanımı, fazla kahve tüketimi
- Sedanter yaşam tarzı
- Erkeklerde düşük testosteron düzeyi

Kalsiyum Homeostazı Düzenleyici İlaçlar ve İlaç Grupları

- Selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM)
- Bisfosfonatlar
- Kalsitonin
- Sinakalset
- Teriparatit
- Denosumab

Kemik rezorpsiyonunu engelleyen ajanlar

- Estrojen
- Kalsitonin
- Aktif Vitamin D
- Bisfosfonatlar

Kalsiyum Tedavisi

- Postmenopozal ilk 5 yılda eksternal Ca desteğinin hiç faydası yok.
- Premenopozal dönemde estrogen etkisi ile emilim olur
- Estrojene bağlı kemik rezorbe olurken serum Ca miktarı artar emilim olmaz
- Estrojene bağlı erime bittikten sonra tekrar Ca'a duyarlı hale gelir
- Ancak önceden beslenme ile Ca alımı yetersiz olanlarda faydalı

Kalsiyum preparatları

- **Ca karbonat**

Mide asidinde çözünür.

Biyoyararlanımı düşük

- **Ca sitrat**

Suda çözünür.

Biyoyararlanımı yüksek

Diüretik etki ile böbrek taşı oluşumunu engeller.

Vitamin D Tedavisi

- Özellikle daha önceki diyetle Vit D az alan veya güneş ışığına az maruz kalanlarda normal dozlarda etkili
- Diğerlerinde yüksek doz gerekli
- >0.5mg/gün kullanılmalı
- Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri yapma riski var.

Kalsitonin Tedavisi

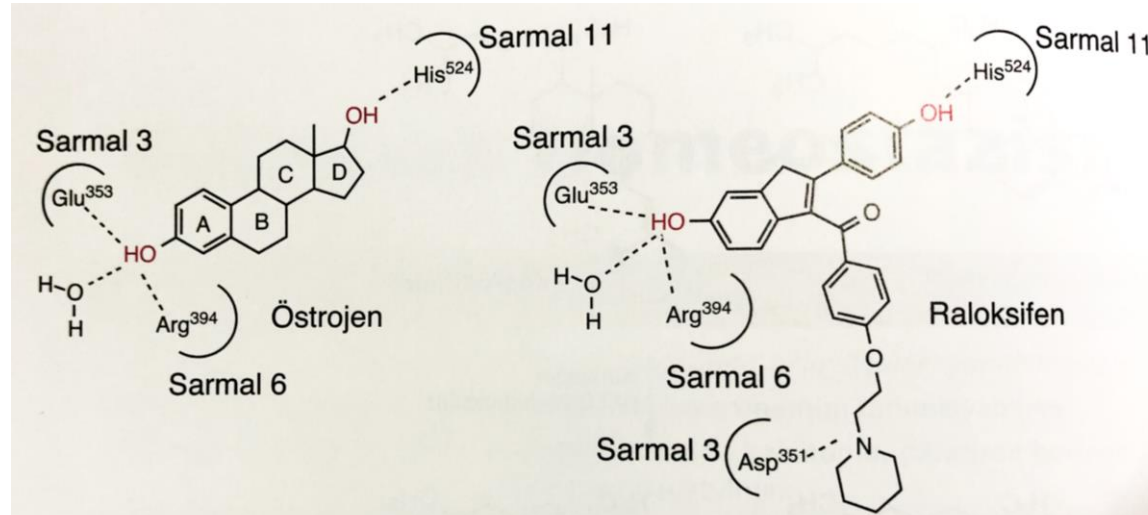
- Osteoklastların yapısını bozar, yaşam süresini kısaltır. (İntramusküler, subkutan, rektal veya nazal)
- Somon, yılan balığı, insan kalsitonini
- Ağrı kesici etkisi var (endojen opiat aktivasyonu ile)
- Reseptör down-regulasyonunu engellemek için haftada 2 gün ara verilir.
- 2 ay verilir – 2 ay kesilir.
- Özellikle yüksek kemik döngülü hastalarda etkili
- Doz: 50 – 200 İÜ/gün
- Osteoklast fırçamsı kenarlarının kaybolmasının ve remodelling geçiren kemik yüzeylerinden osteoklastların uzaklaşmasının bir sonucu olarak kemik rezorpsiyonunda azalma
- Bağırsaklardan Ca^{+2} emiliminde azalma
- Ca^{+2} atılımında artma

Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)

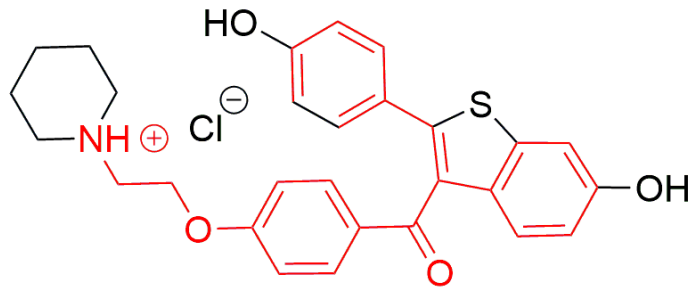
- Osteoblastlar ve osteoklastlardaki reseptörlerde agonist fakat meme ve uterus östrojen reseptörlerinde antagonisttirler
 - Böylelikle osteoporozun yanı sıra, östrojen pozitif tümörlü metastatik meme kanserli postmenopozal kanser tedavisinde de kullanılmaktadırlar.
- Östrojen reseptörlerine bağlanmaları, reseptörü gen ekspresyonunu hem artırıcı hem de azaltıcı yönde aktive edebilmekte, bu da protein biyosentezinde aynı etkiyle sonuçlanmaktadır.

SERM Yapı-Etki İlişkileri

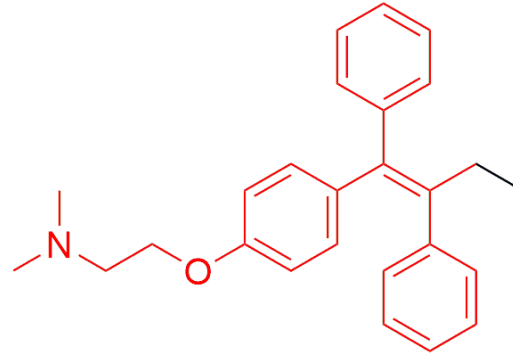
- SERM'ler tamoksifen yapısına dayalı triariletilenlerdir.
- Östrojenin A halkasındaki C3 fenolü taklit eden fenol veya fenoksi halka sistemi, östrojen reseptör aktivasyon faktör-2 (AF-2) bölgesi ile bağlanmak için gereklidir.
- Üç aril halkasının pervane şeklinde sıralı konumlanması, reseptöre sıkı bağlanmak için gereklidir.



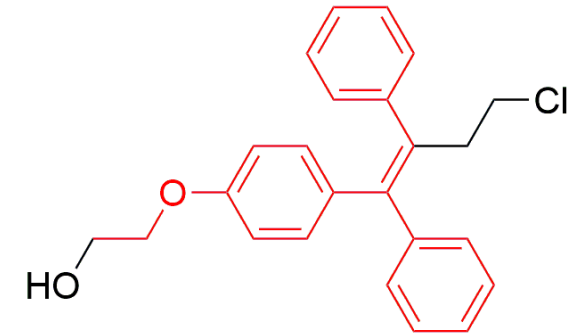
Onaylı SERM Yapıları



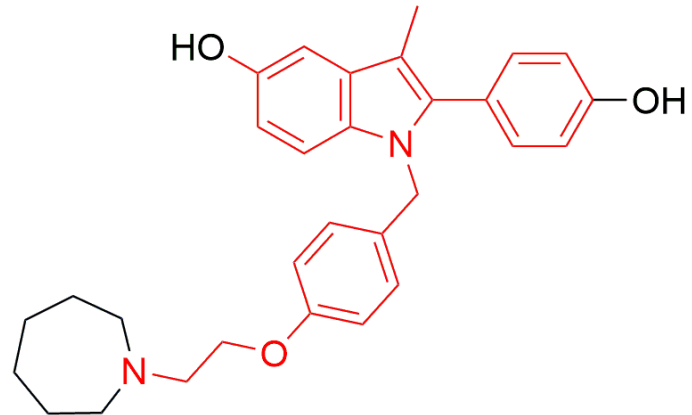
Raloksifen HCl



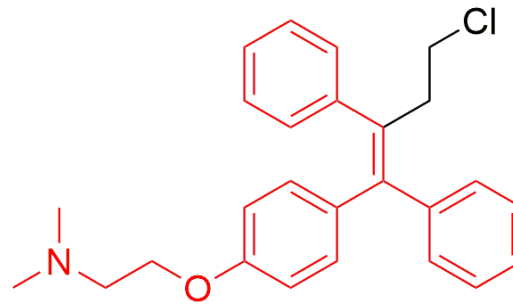
Tamoksifen



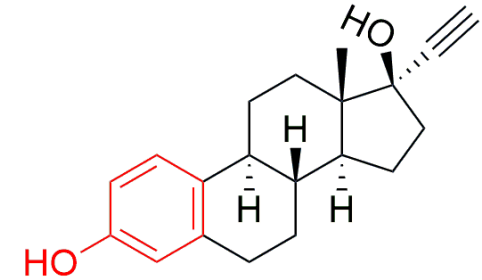
Ospemifen



Bazedoksifen



Toremifen

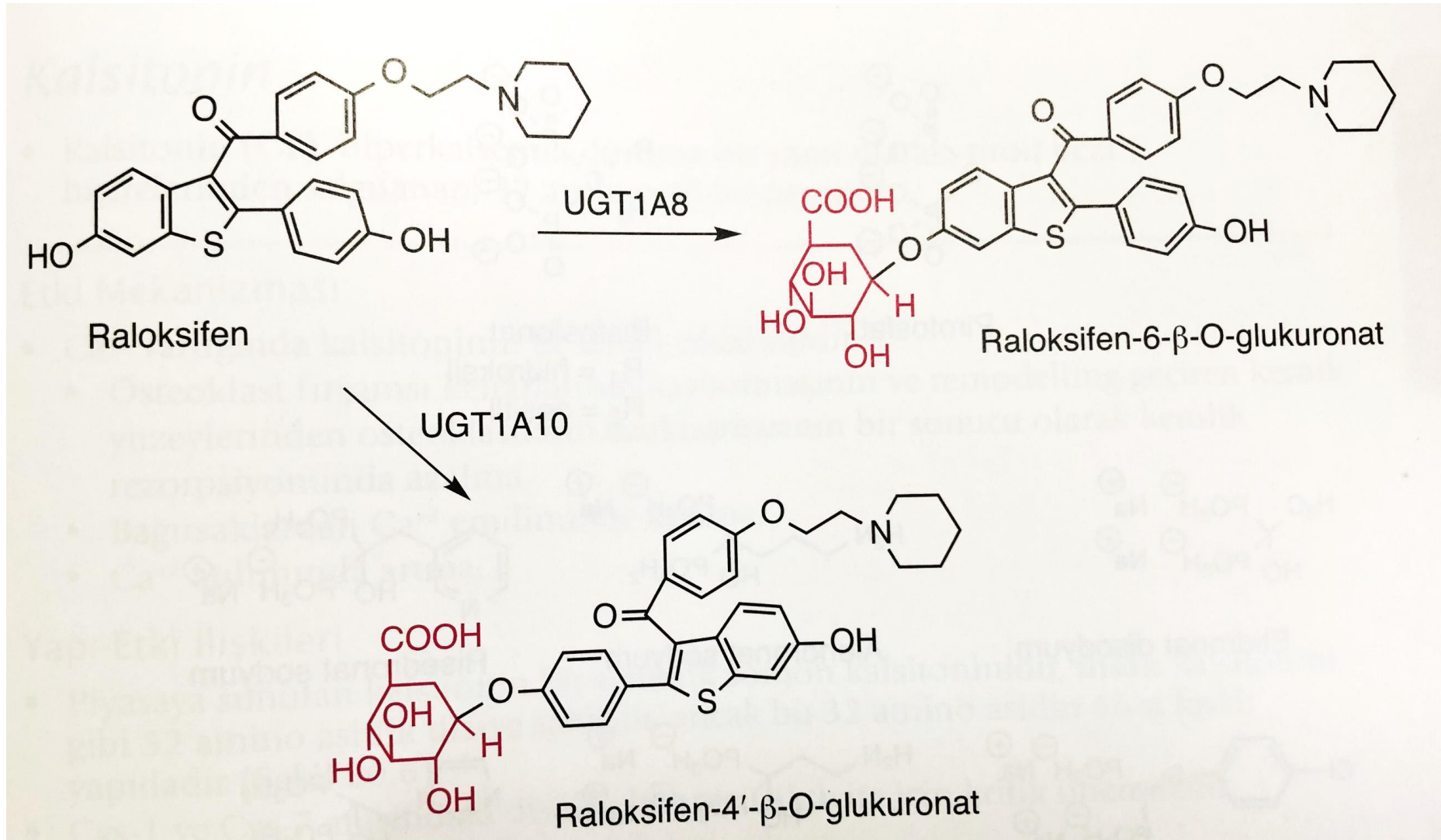


17β-Etinil östradiol

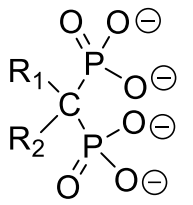
Klinik Kullanımları

- Raloksifen osteoporoz yanı sıra invazif meme kanseri riskinin azaltılmasında da endikedir.
- Bazedoksifen osteoporoz tedavisinin yanı sıra menopzun vazomotor semptomlarının azaltılmasında endikedir.
- Ospemifen menopoza ilişkili vulvar ve vajinal atrofilerin tedavisinde endikedir.
- Teremiden, postmenopozal östrojen reseptör pozitif meme kanseri tedavisinde endikedir.

Raloksifen Metabolizasyonu



Bifosfonatlar



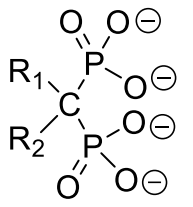
Bisfosfonat

R1= Hidroksil

R2=Çesitli gruplar

- Antirezorptiftirler (Kemik resorbsiyon = çözülme inhibitörü).
- Osteoklast aktivitesini engellerler.
- Hidroksiapatit kristallerinin çok büyümesini engelleyerek kemik kalitesini arttıırırlar.

Bifosfonatların Etki Mekanizmaları



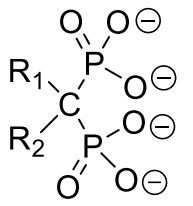
Bisfosfonat

R1= Hidroksil

R2=Çesitli gruplar

- Bisfosfonatlar, kemiğin hidroksiapatit kısmına bağlanarak osteoklast aktiviteyi etkin şekilde inhibe eden, hidroliz edilemeyen pirofosfat türevleridir.
- Osteoklast proliferasyonunu ve ömrünü azaltarak, kemik yüzeyinde kemik rezorpsiyonunun gerçekleştiği yörelerin sayısını azaltırlar.
- Bu proliferasyonun ve ömrün kısalması, osteoklastlardaki mevalonat yolağının ve ATP-bağımlı enzimlerin inhibisyonunun bir sonucudur.
- Bütün bunların sonucunda kemik kaybını sınırlarlar ve osteoblastların iyi mineralize olmuş kemik oluşturmaya imkan tanırırlar.

Bifosfonatların Yapı-Etki İlişkileri

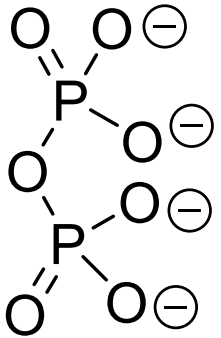


Bisfosfonat

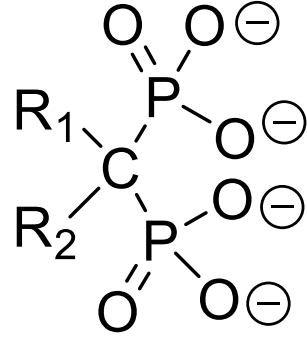
R1= Hidroksil

R2=Çesitli gruplar

- Bisfonatlar, P-O-P yapısındaki oksijenin bir karbon atomuyla yer değiştirdiği, hidroliz edilemeyen pirofosfat türevleridir.
- R1'deki hidroksil sübstitüenti, hidroksiapatit afinitesini maksimize etmekte ve antirezorptif etkiyi artırmaktadır.

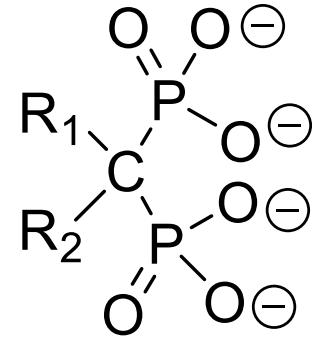


Pirofospat



Bisfosfonat

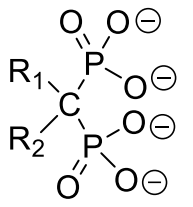
R1= Hidroksil



R1= Hidroksil

R2=Çesitli gruplar

Bifosfonatların Yapı-Etki İlişkileri



Bisfosfonat

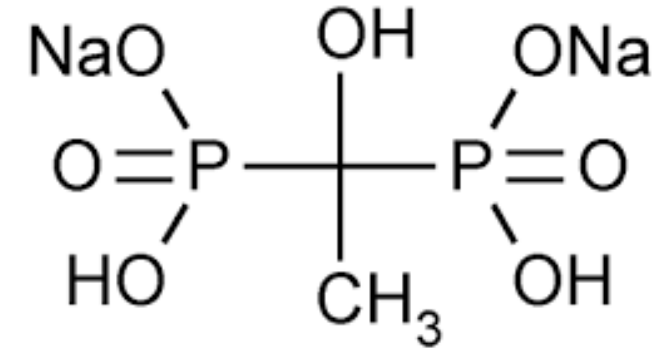
R1= Hidroksil

R2=Çesitli gruplar

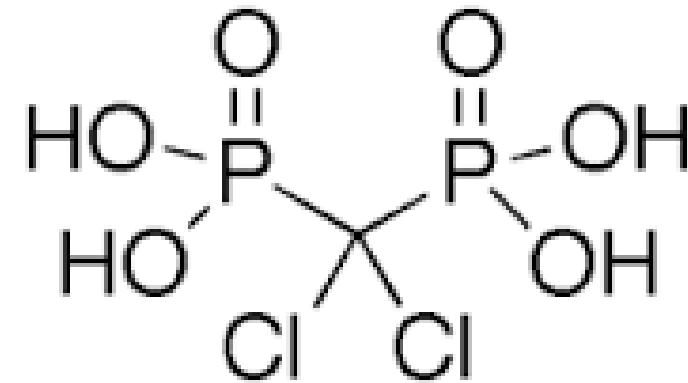
- R2'deki sübstitüentler etki şiddetini etkiler,
- Aminoalkil taşıyanlar, alkil grubu taşıyanlardan daha etkilidir.
- Aminoalkil zincirinin uzunluğu etki şiddetini etkiler. 3>2
- Amino sübstitüsyonu da etkiyi artırır.
- Azotun heterosiklik yapıya dahil olması etkiyi artırır.

1. Kuşak Bifosfonatlar

- Kısa alkil yan zincir
- Etidronat (potens 1x)
- Klodronat (potens 10x)



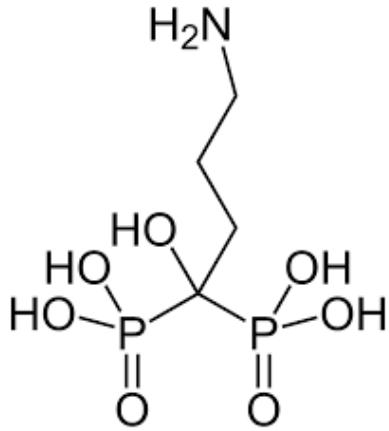
Etidronat



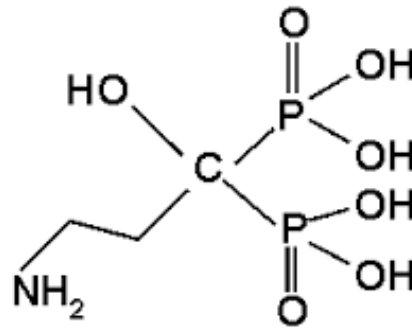
Klodronat

2. kuşak: Aminobisfosfonatlar

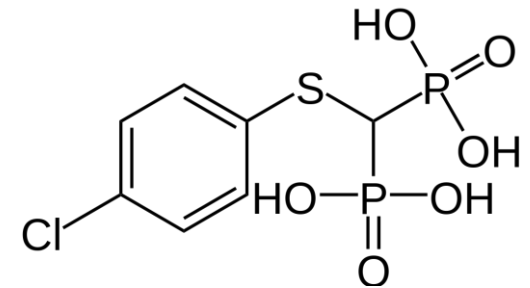
- Alendronat (potens 100-1000x arası)
- Pamidronat (potens 100x)
- Tiludronat



Alendronat



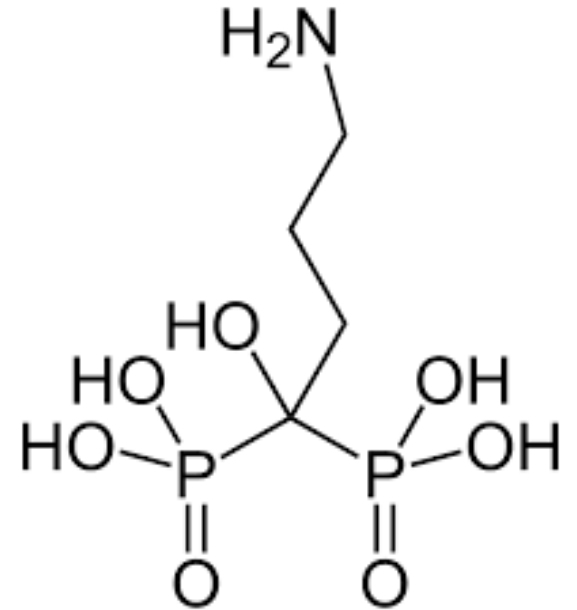
Pamidronat



Tiludronat

Alendronat

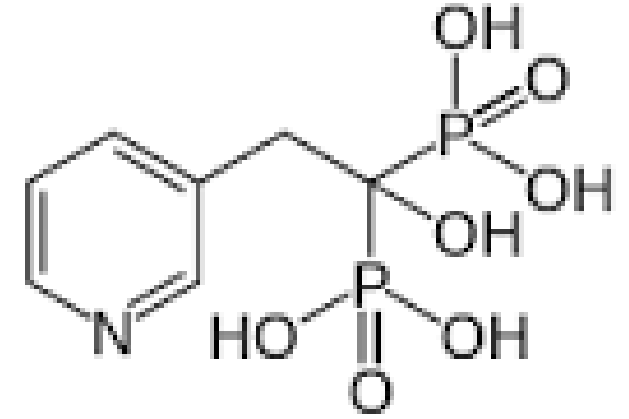
- Postmenopozal osteoporoz, steroide bağlı osteoporoz ve erkek osteoporozunda onayı vardır.
- 10 mg/gün , 70 mg/hafta ve D vit ile kombine olan 70 mg/hafta
- Fosamax 70 mg



3. kuşak

Her kuşakta antirezorptif etki ortalama 10 kat artar.

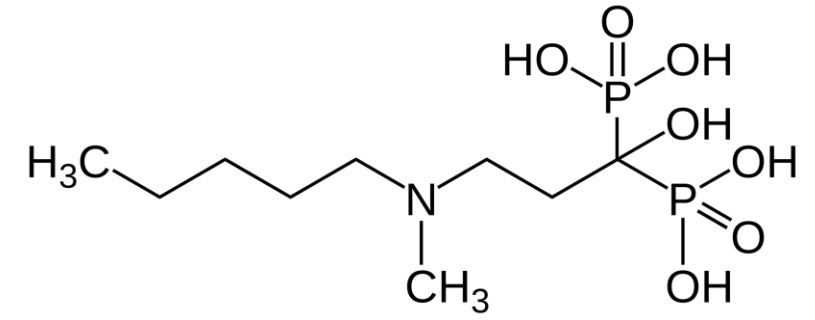
Risedronat



- Postmenopozal osteoporoz, steroide bağı osteoporoz ver erkek osteoporozunda onayı vardır.
- 5 mg/gün ve 35 mg/hafta
- Actonel 35 mg haftada bir
- Actonel 75 mg bir ayda ardışık iki gün
- Potens 1000-10000x arası

3. kuşak

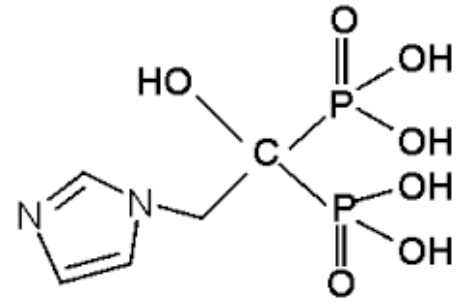
ibandronat



- 2,5 mg/gün tb veya 150 mg/ay tb şeklinde oral formu
- 3 mg/3 ay
- Bonviva 150 mg 3 tablet
- Bonviva 3mg/3ml IV
- Potens 1000-10000x arası

3. kuşak

Zoledronik asit



- Postmenopozal osteoporozlu kişilerde vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarının engellenmesinde etkinliği vardır.
- Osteoporotik kalça kırığı sonrasında yeni gelişecek kırıklarının engellenmesinde FDA onayı almıştır.
- 5 mg/100 ml yılda bir kez IV, uygulama süresi en az 15 dk olmalı
- Potens 10000x'den büyük

Bisfosfonatların Kullanımı

- Günlük veya haftalık oral
 - Alendronat
 - Risedronat
- Aylık oral
 - ibandronat
- 3 ayda bir enjeksiyon
 - ibandronat
- Yılda bir enjeksiyon
 - Zolendronik asit

- İlk 1-2 yıl rezorpsiyonda (kemikten kayıp=çözülme) azalma ile kemik kütlesi artar ve platoya ulaşır.
- Kalsiyum veya kalsiyum içeren yiyeceklerle beraber alındıklarında emilimi azalır.
- Yemeklerden 2 saat önce ve sonra alınmalı.

Bifosfonatların Yan Etkileri

- Kemik mineralizasyonu bozulması (sadece Etidronat için)
- Uzun süreli yüksek doz kullanım ile mineralize olmayan osteoid birikir.
- Bulantı – kusma
- Dispepsi – ülser
- İşitme kaybı (otoskleroz sonucu)
- Akut faz reaksiyonları (ateş, lenfopeni)
- Atipik femur kırığı riski artışı
- Çene osteonekrozu

Parathormon

- Düşük dozda trabeküler kemik yoğunluğunda artma sağlar.
- Yüksek dozda kemik kaybı yapar.
- Kortikal kemiğe etkisiz.
- Parenteral - pahalı

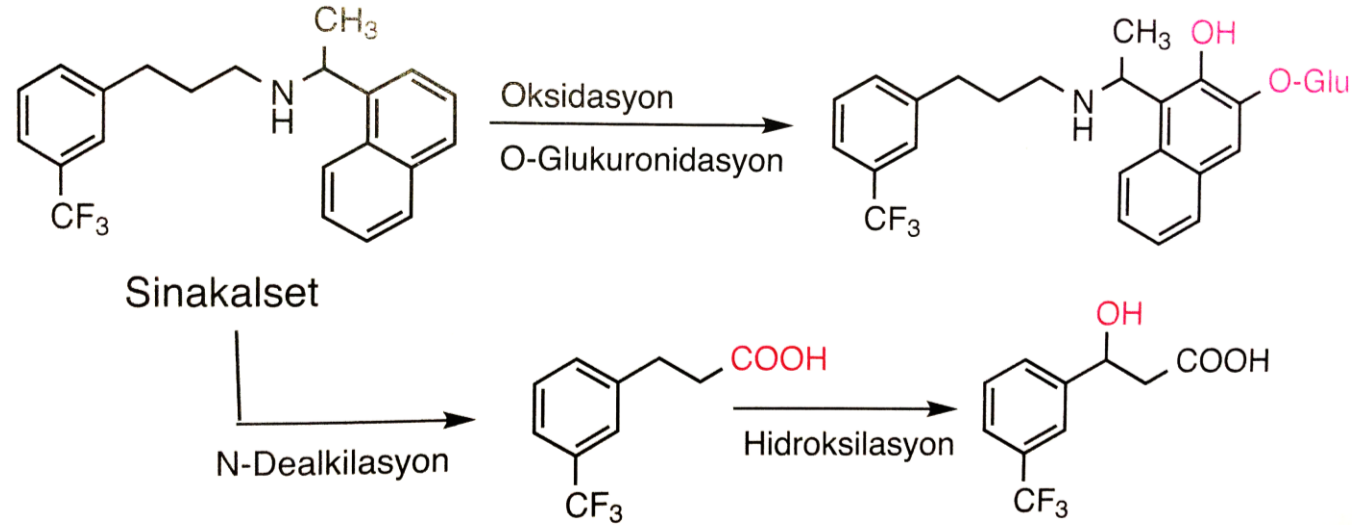
Teriparatit

- Teriparatit, endojen olarak üretilen prohormonun biyolojik olarak aktif kısmı olan, rekombinant insan paratiroid 1-34'tür.
- Etki mekanizması osteoblast sayısını artırmak, böylece kemik oluşumunu etkilemektedir.
- s.c. Yolla uygulanır.
- Yüksek kırık riski olan hastalarda postmenopozal osteoporoz tedavisi için kullanılır.

Sinakalset

- Kalsimimetik etki eden bir ilaçtır.
- PTH sekresyonunu, paratiroid bezi yüzeyindeki kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR) regüle eder.
- Sinakalset, CaSR duyarlılığını artırıp PTH salgılanmasının inhibisyonuna neden olarak PTH seviyelerinin düşürür, bu da serum kalsiyum seviyelerinde azalmaya neden olur.
- Paratiroid kanseri ve kronik böbrek yetmezliğinin sonucu olan hiperparatiroidizm tedavisinde kullanılır.

Sinakalset Metabolizması



Denosumab

- Nükleer faktör kappa B ligantının (RANKL) antikorudur.
- Doğal ligant osteoprotegerinle hemen hemen aynı şekilde bir RANKL inhibitörü olarak işlev görür,
- RANKL inhibisyonu, osteoklastların üretim ve aktivasyonunu düzenler, böylece osteblastlar arasında sağlıklı kemik oluşumuna imkan tanıyan bir denge sağlar.
- Yüksek kırık riski olan postmenopozal osteoporoz tedavisi için onay almıştır.
- s.c. olarak 6 ayda bir kullanılır.

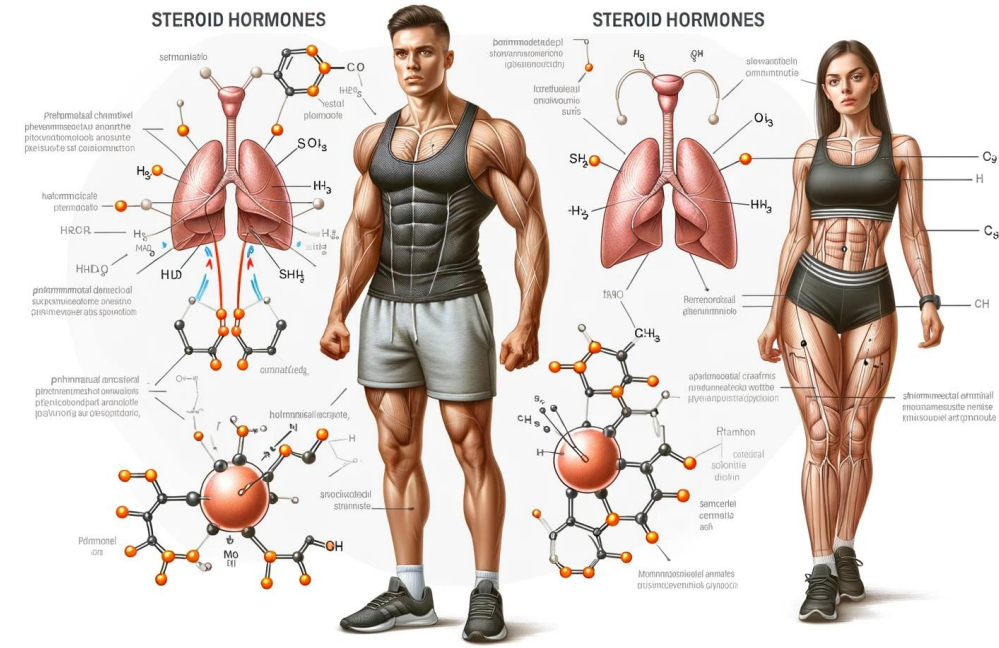
Kaynakça

- Victoria, F. R., S. William, Z., Lemke, T., & Williams, D. A. (2019). Foye's principles of medicinal chemistry (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.

Steroidal İlaçların İsimlendirilmesi ve Sınıflandırılması

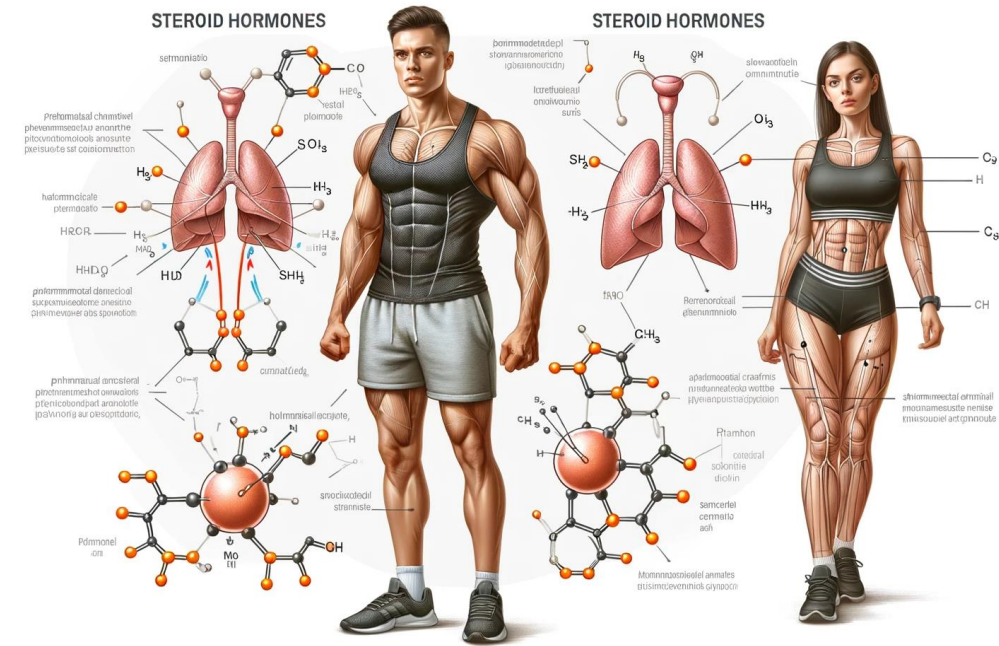
Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ
aolgac@gazi.edu.tr

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Ab.D.



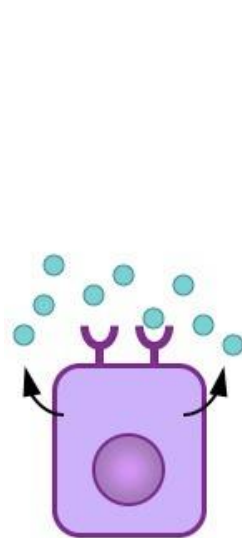
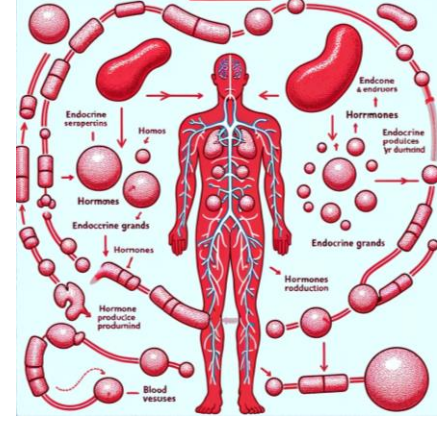
Giriş

- Hormonlar ve Etkileri
- Hormonların Sınıflandırılmaları
- Steroitler

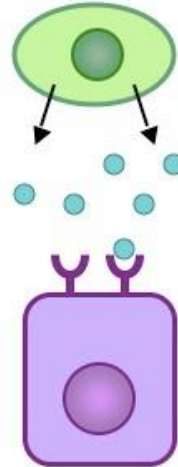


Hormon

- Vücudun çeşitli bölgelerinde üretilerek, organizmanın bazı fonksiyonlarını tetikleyen veya düzenleyen kimyasal bileşikler.



Autocrine



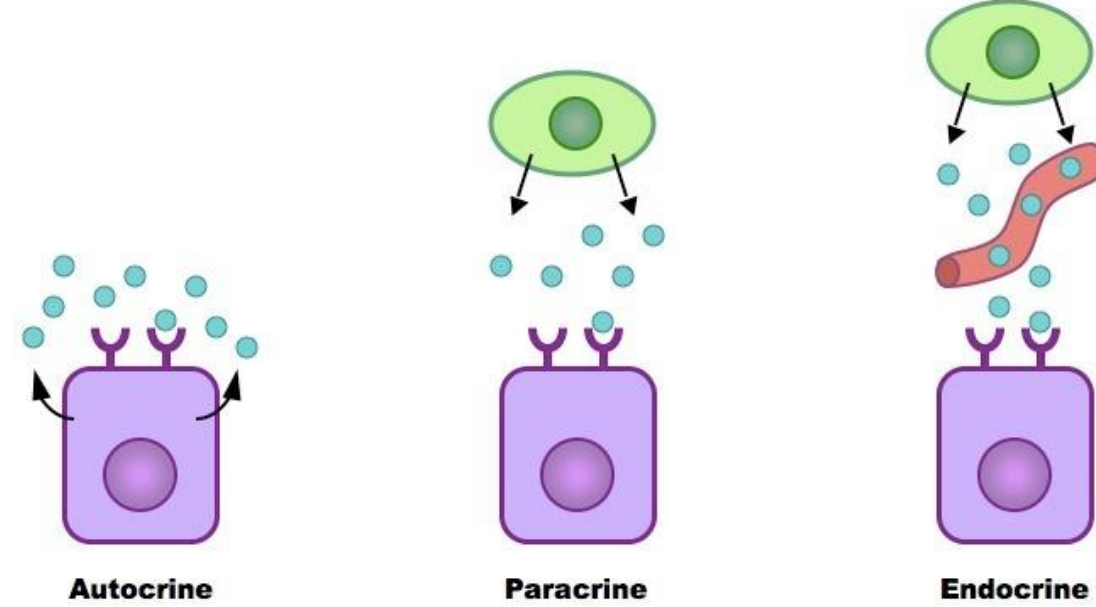
Paracrine



Endocrine

Hormonlar

Endokrin Etki: Hormonlar genellikle üretildikleri yerlerden dolaşım yoluyla hedef bölgelerine taşınır ve oradaki özgül hücreleri etkiler. Bu hormonlar endokrin hormonlar olarak bilinir; bunlar, dokular arasında iletişimi sağlayan endokrin sistemdeki moleküllerdir (örneğin LH, TH, FSH).



Parakrin Etki: Eğer hormonlar, üretildikleri yerden uzaklaşmadan yakındaki hücreleri etkiler. Bu tür hormonlara **parakrin hormonlar** veya **doku hormonları** denir (örneğin prostaglandinler).

Otokrin Etki: Üretildikleri yerde etki gösterir. Bu hormonlara ise "**otokrin hormon**" adı verilir (örneğin İnterlökin-2).

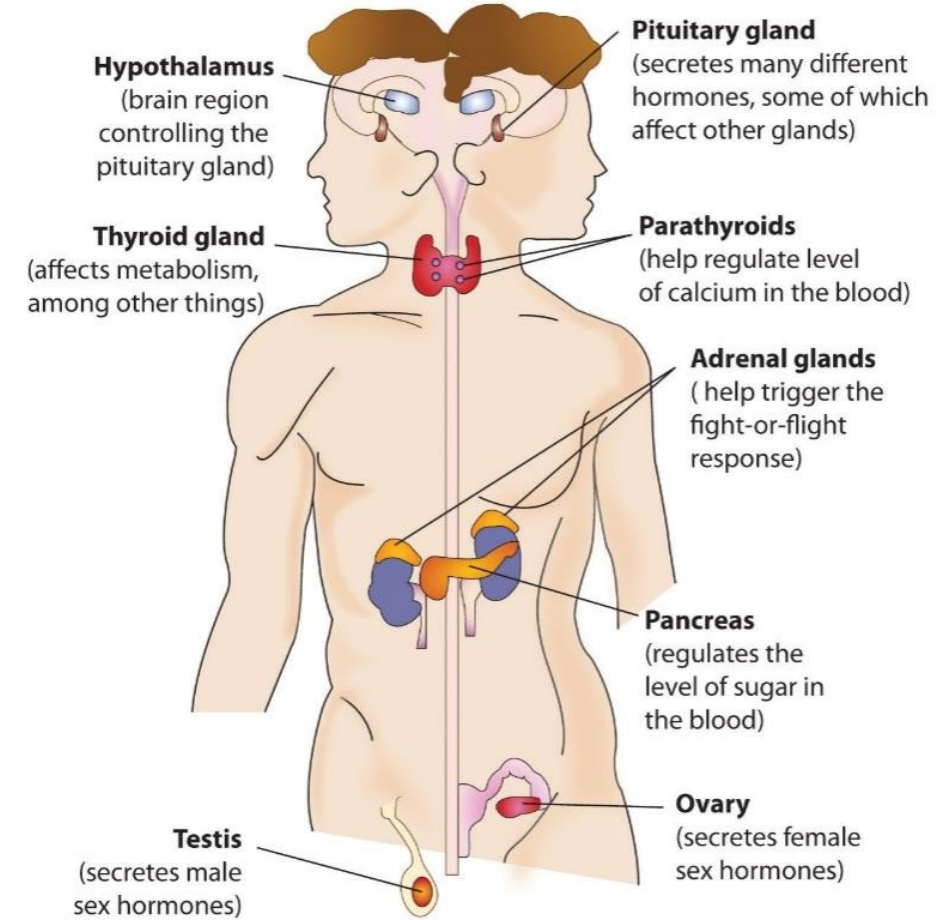
Hormonlar

Endokrin sistemde hormon sentez ve salgılanması, beyinde hipotalamus ve hipofizde, vücudun değişik yerlerine dağılmış bulunan tiroit, paratiroid, pankreas, böbrek üstü bezleri, gonatlar (testis ve yumurtalıklar) gibi periferik salgı bezlerinde yapılır.

Gİ sistemde ve hamilelikte de plasentada hormon sentezlenir.

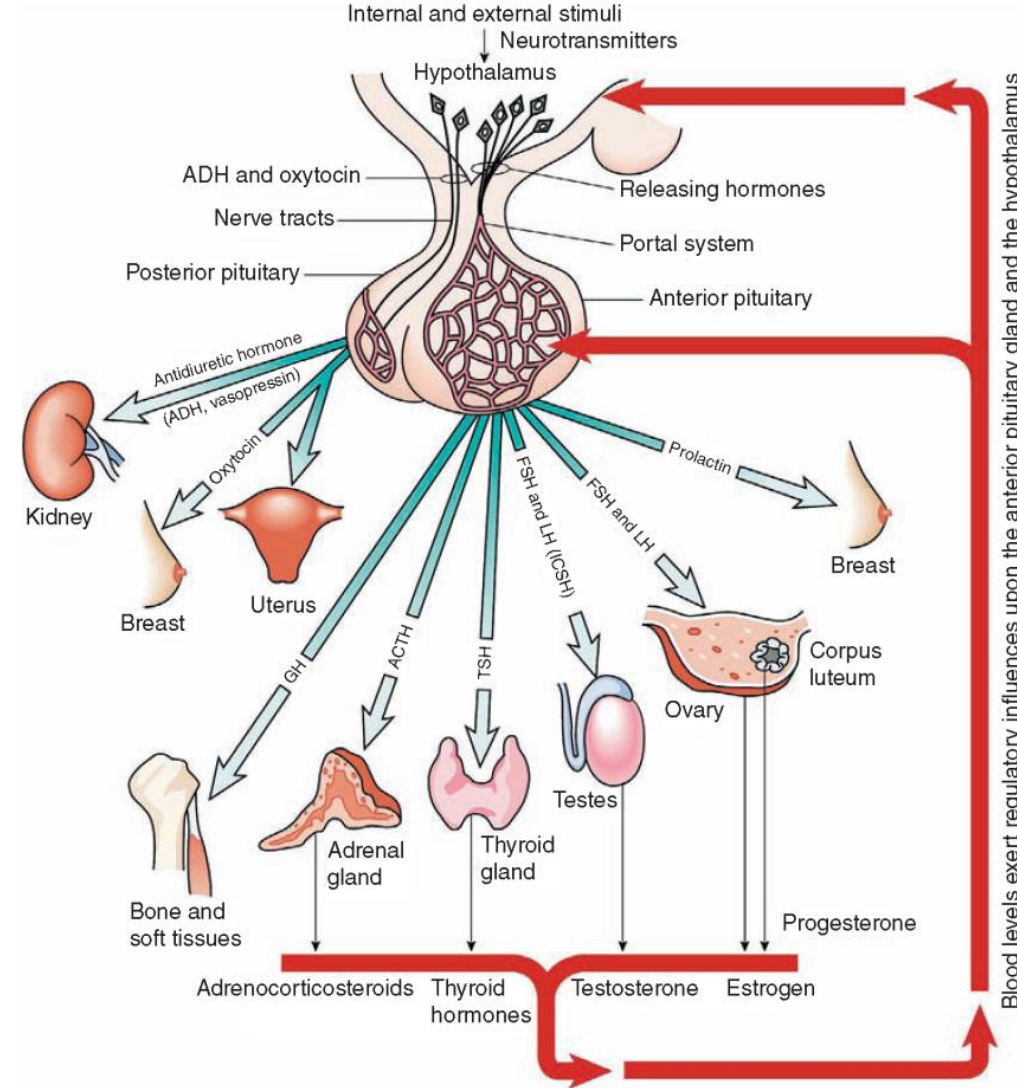
Glandüler hormon: hipofiz+periferik salgı bezleri

Aglandüler hormon: hipotalamus+Gİ+plasenta



Hormonlar

- Hormonların bazıları doğrudan etki ile bir fizyolojik olayı düzenlerler. Bunlara **efektör hormonlar** denir.
- Bazıları ise fizyolojik olaylardan direkt sorumlu değildir. Fakat fizyolojik olayları düzenleyen hormonların sentez ve salgılanmalarını kontrol ederler.
- Hipotalamustan salgılanan ve hipofiz hormonlarının salgılanmalarını sağlayan hormonlara **liberinler**, inhibe edenlere **statinler** denir.
- Hipofizden salgılanan ve periferik salgı bezlerinin hormon salgılamalarını sağlayan hormonlara **glandotrop hormonlar** denir.



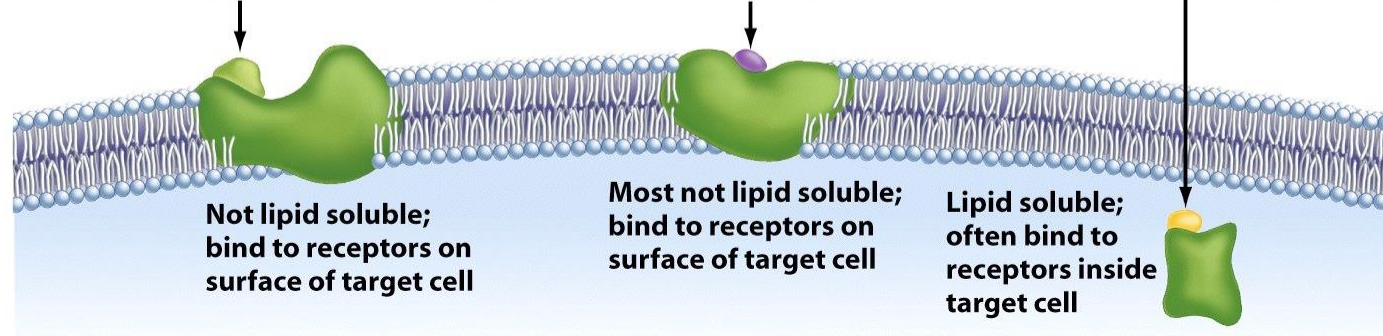
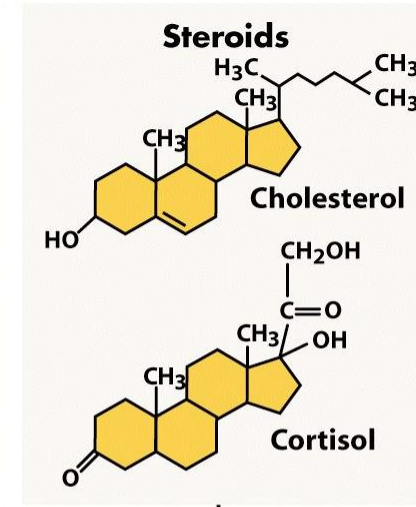
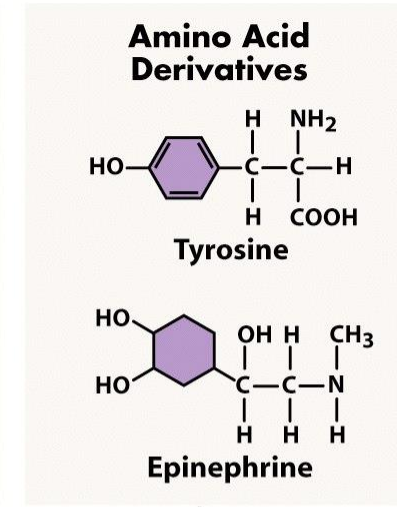
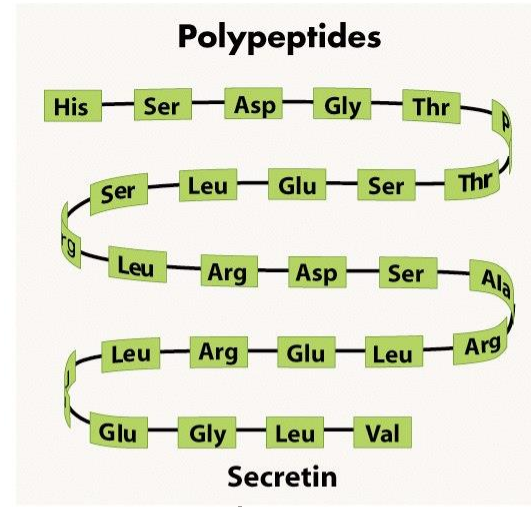
Hormonlar

Hormonlar kimyasal yapılarına göre

- Amino asit yapısındaki hormonlar
- Peptit hormonları
- Steroit hormonları

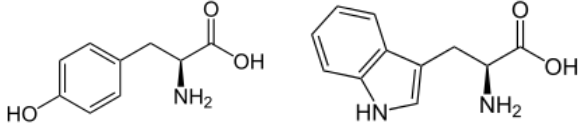
Hormonlar etki mekanizmalarına göre

- Grup I: İntraselüler reseptör (Lipofilik)
- Grup II: Yüzey reseptörleri (Hidrofilik)

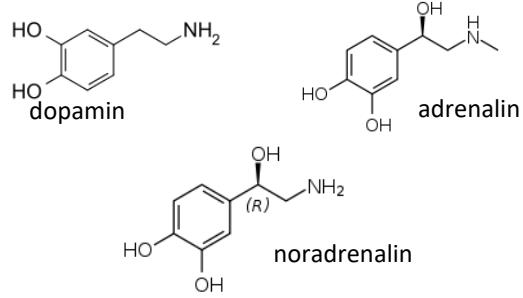


Amino asit yapısındaki hormonlar

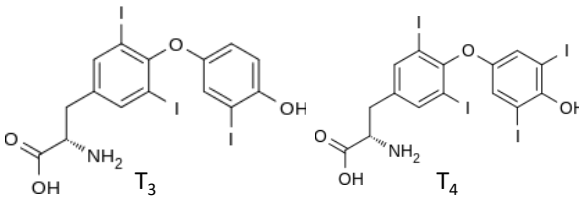
- Tirozin, triptofan türevi



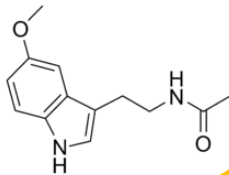
1) Kateşolaminler



2) Tiroid hormonları

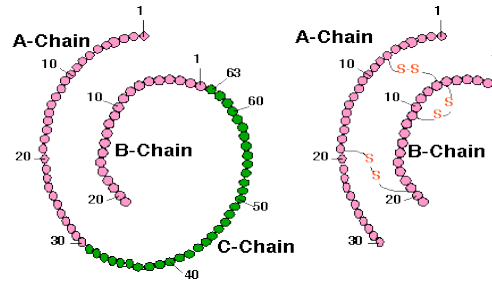


3) Melatonin



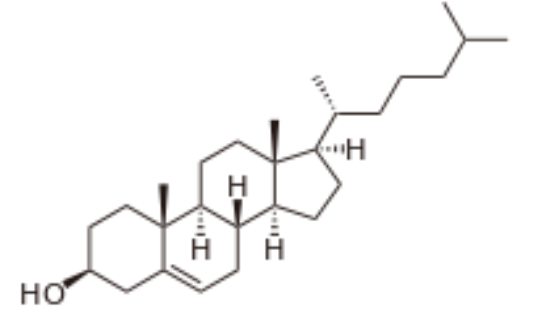
Peptit hormonları

- Bir hormon steroid veya amino asit yapısında bir hormon değilse bu gruba dahildir.
- En fazla hormonu kapsayan grup
- İnsülin
- ADH
- Glukagon
- Oksitosin



Steroid hormonları

- Temel yapıları kolesterol



- 1) Seks hormonları
- 2) Glukokortikoidler
- 3) Mineralokortikoidler

- Adrenal korteks
- Gonatlar
- Plasenta

Etki mekanizmalarına göre hormonlar

Grup I (intraselüler reseptör)

Hormonlar hücre içindeki (sitozol veya çekirdek) reseptörlere bağlanırlar → hormon-reseptör (HR) kompleksi → biyolojik işlevler

- R-H kompleksi geri dönüşümlü
- DNA'da hormon duyarlı element (HRE)

HR kompleksi HRE'ye bağlanır → transkripsiyon → mRNA → Translasyon → Biyokimyasal cevap

- Lipofilik karakterli : difüzyonla hücre içine geçiş
- Uzun etki süresi

Östrojenler, Progestinler, Androjenler
Glukokortikoidler, Mineralokortikoidler
Kalsitriol, Tiroit Hormonları

Grup II (yüzey reseptörü)

Hormonlar (birincil haberci) hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanırlar → İkincil habercilerin salınımı stimüle olur → protein kinaz aktivasyonu → enzim fosforilasyonu → biyolojik işlevler

- İkincil haberciler
 - cAMP
 - cGMP
 - fosfotidil inositol ve/veya Ca^{2+}
- Hidrofilik karakterli
- Kısa etki süresi

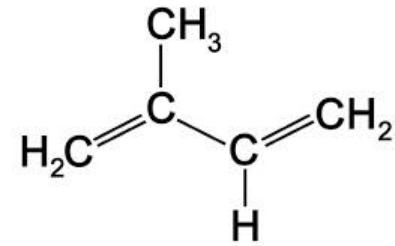
ACTH, FSH, LH, TSH, Glukagon
Adrenalin, Noradrenalin
Gastrin, İnsülin, Prolaktin

Steroidler

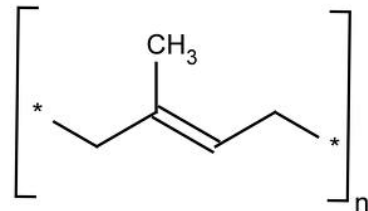
- Stereos: katı, sert
- Bu bileşiklerin tamamı katıdır. Ergime noktaları da oldukça yüksektir.
- “Steroit çekirdeği” olarak adlandırılan halka sistemini taşıyan bileşikler doğada oldukça yaygındır.
- Bitkisel steroller (Fitosterol), kalp glikozitleri, saponozitler, vitaminler ile belirli bazı alkaloidlerdir.
- Hayvansal steroidler ise seks hormonları, böbrek üstü bezlerden salgılanan hormonlar ve safra asitleridir.

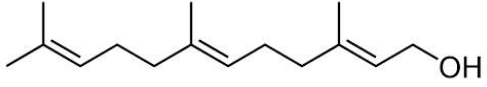
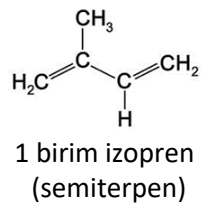
Steroidler

- Steroit çekirdeği hem bitkiler hem de hayvanlar tarafından ortak bir yapıdan (İZOPREN) başlayarak sentezlenir.

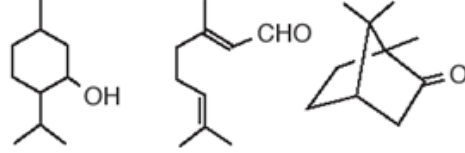


- izopren molekülünün birbirine bağlanmasından değişik yapıya sahip bileşikler elde edilir.

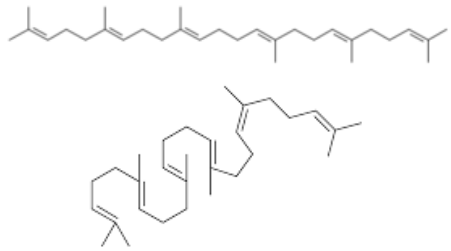




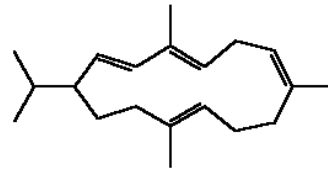
Farnesol
(3 birim izopren, seskiterpen)



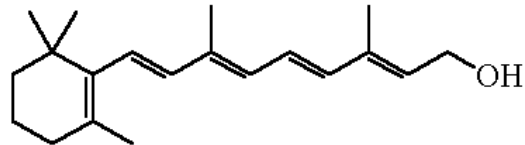
Terpenler
(2 birim izopren, asiklik, monosiklik, bisiklik)



Squalen
(6 birim izopren, triterpen)



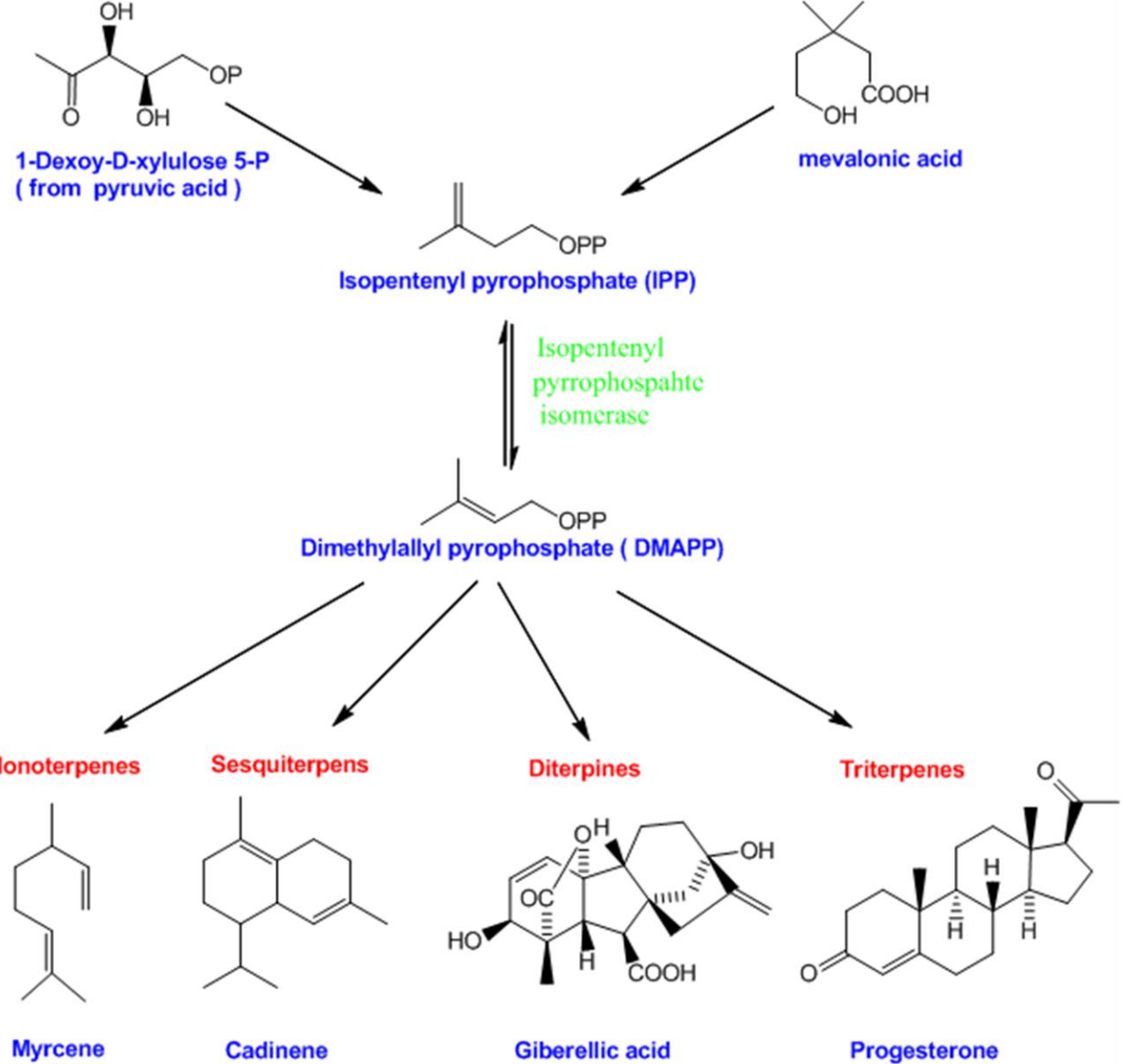
Diterpenler
(4 birim izopren)

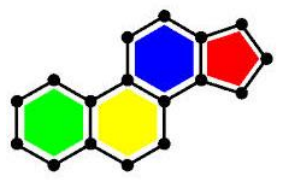


A Vitamini

STERÖİTLER

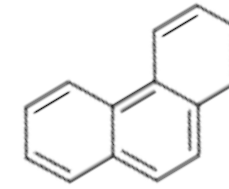
Steroller
Safra asitleri
Steroit hormonları
D Vitamini
Kardiyotonik heterozitler



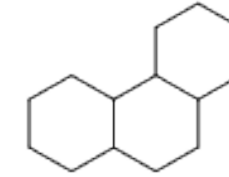


Steroid hormonların yapısı

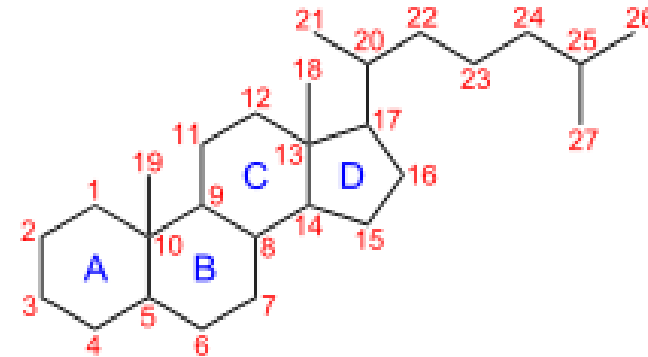
- Steroit hormonları **steran (gonan)** halka sistemini içeren yapılardır.
- **Steran** perhidrofenantren halka sistemi ile siklopentan halkasının birleşmesinden meydana gelir.



Fenantren

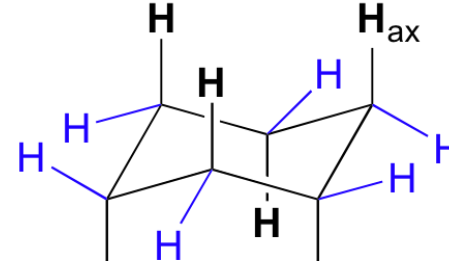


Perhidrofenantren

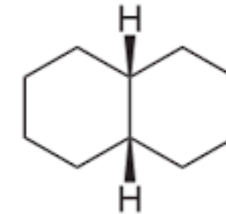
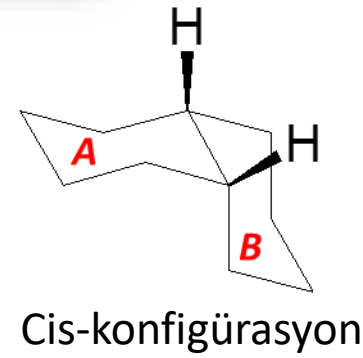
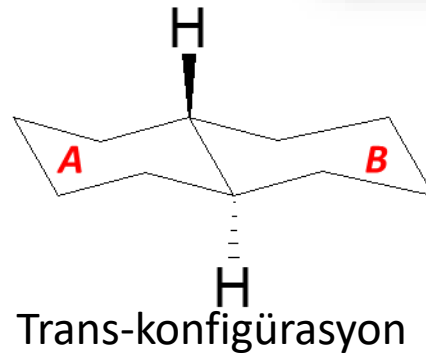
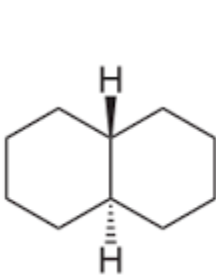
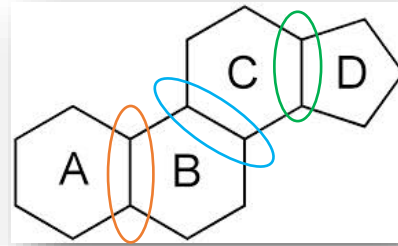


Siklopentanoperhidrofenantren

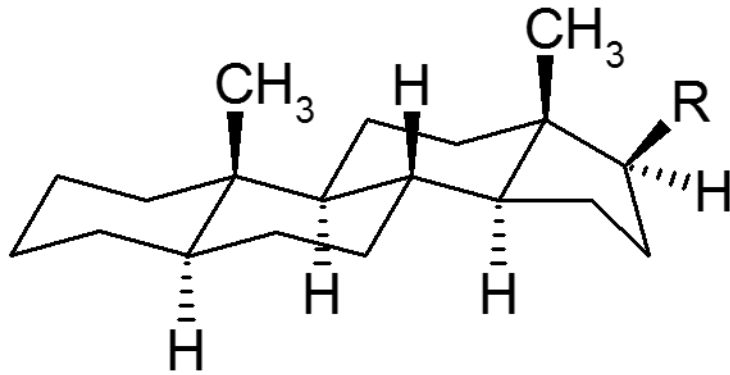
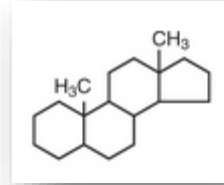
Steroidlerin stereokimyası



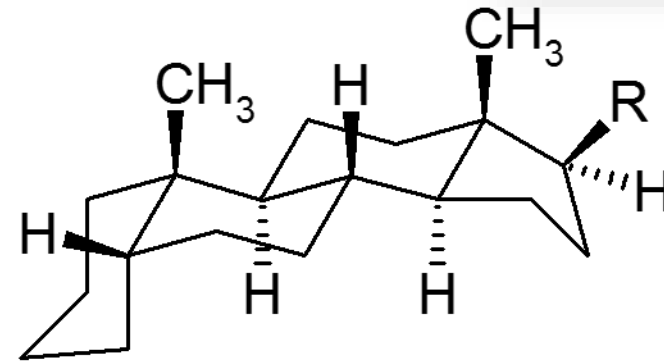
- Halka sistemlerinin kaynaşması ve süstitüentlerin konfigürasyonu



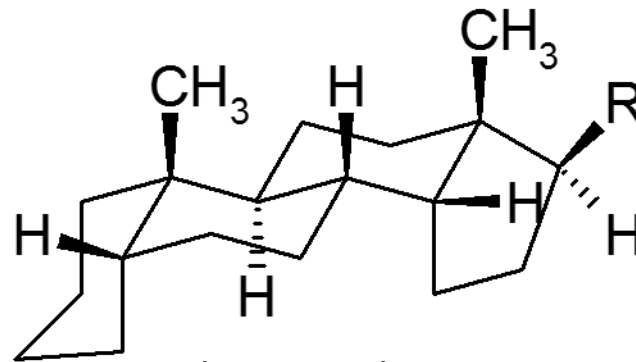
- 3 birleşme noktası $\rightarrow 2^3$ izomer = 8



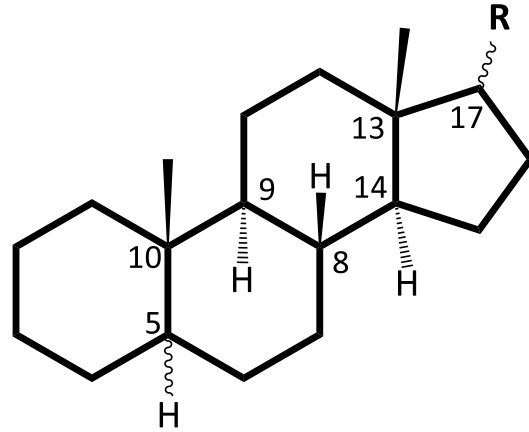
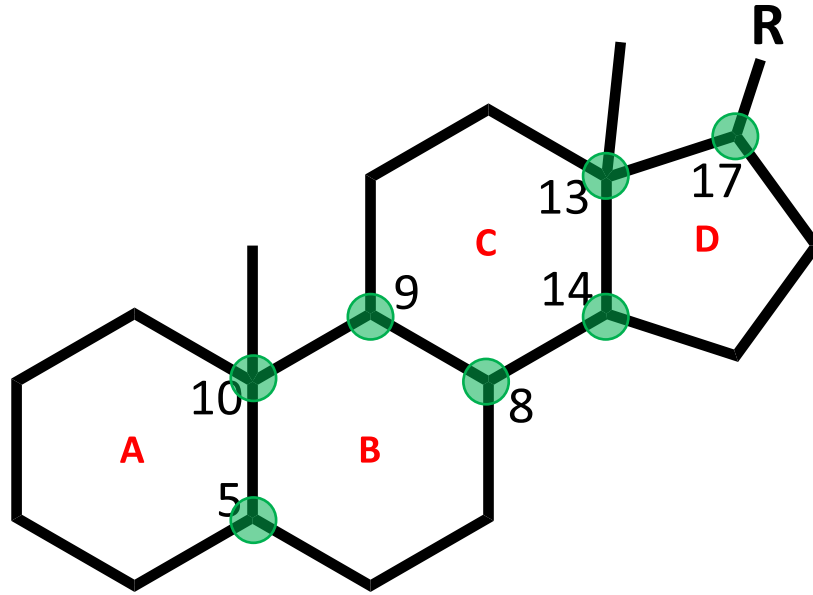
trans-trans-trans



cis-trans-trans



cis-trans-cis



Düzlemin üst tarafında yer aldığında β ,
alt tarafında yer aldığında α

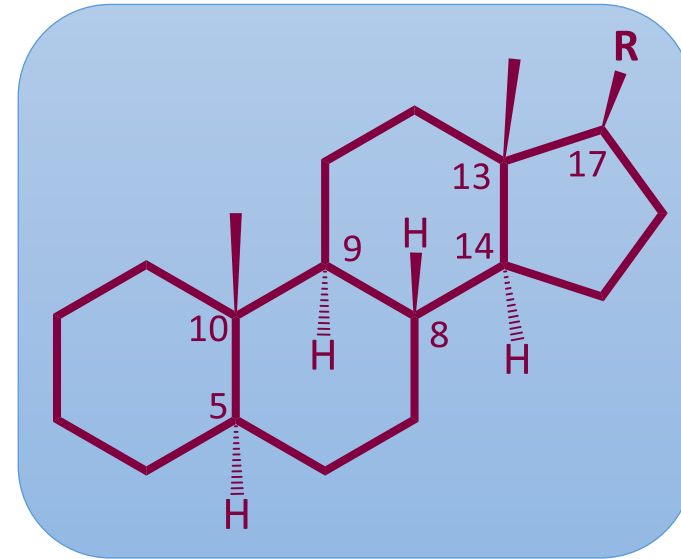
9, 14 $\rightarrow$ α konfigürasyon

8, 10, 13 $\rightarrow$ β konfigürasyon

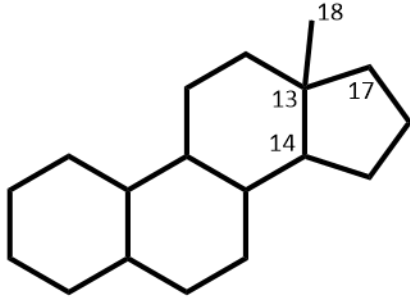
17 $\rightarrow$ α/β konfigürasyon

5 $\rightarrow$ α (A:B trans) ***

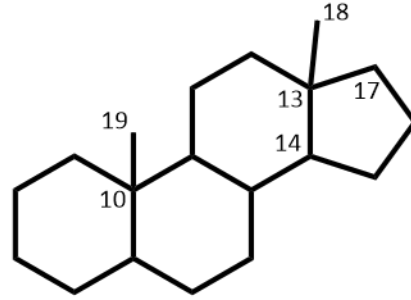
5 $\rightarrow$ β (A:B cis)



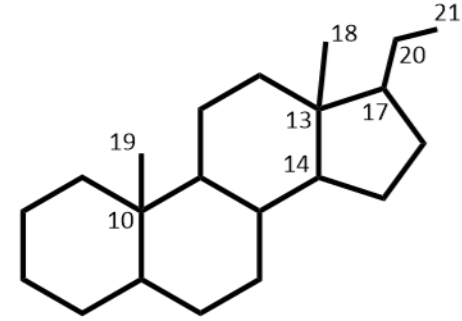
Steroidlerin isimlendirmesi



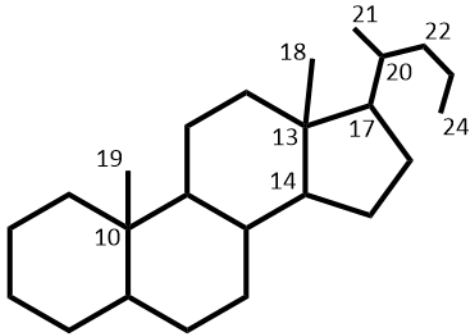
ÖSTRAN
18C



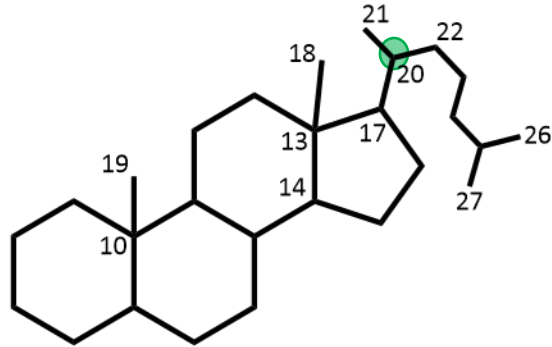
ANDROSTAN
19C



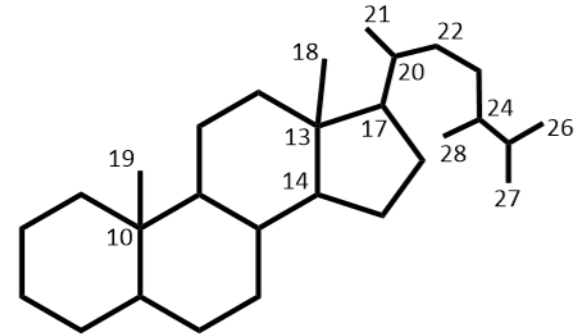
PREGNAN
21C



KOLAN
24C



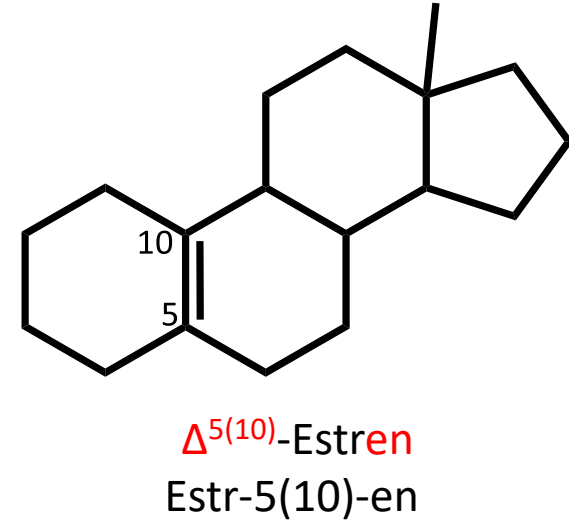
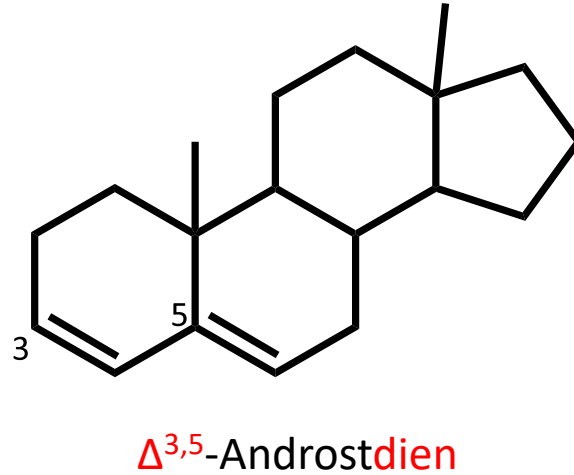
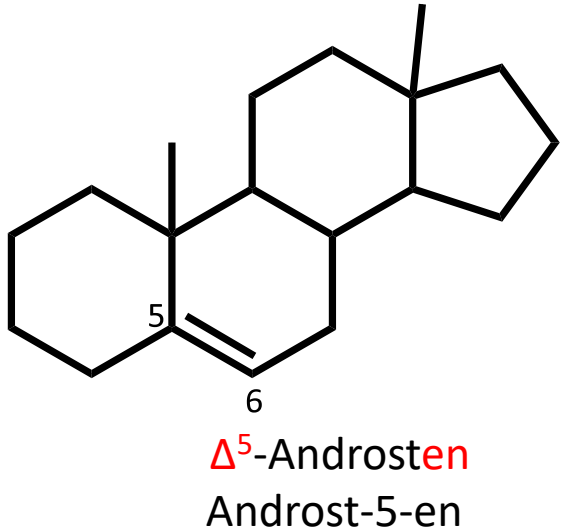
KOLESTAN
27C



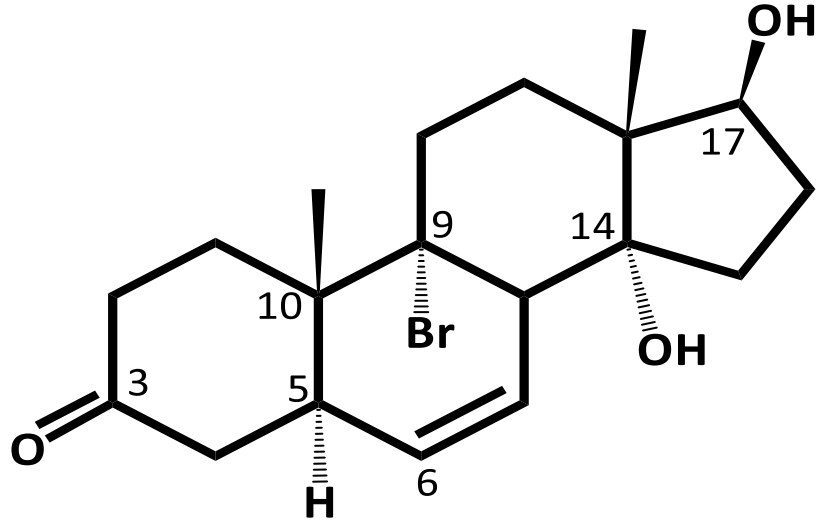
ERGOSTAN
28C

Steroidlerin isimlendirmesi

1. Nomenklatur kurallarına uygun olarak süstituent isimlerinin sonuna ana yapının ismi eklenerek okunur.
2. Süstituentler sırayla;
 - Doymamışlık (Δ ve "en " olarak)
 - OH grubu ("ol " olarak)
 - =O grubu ("on " olarak)



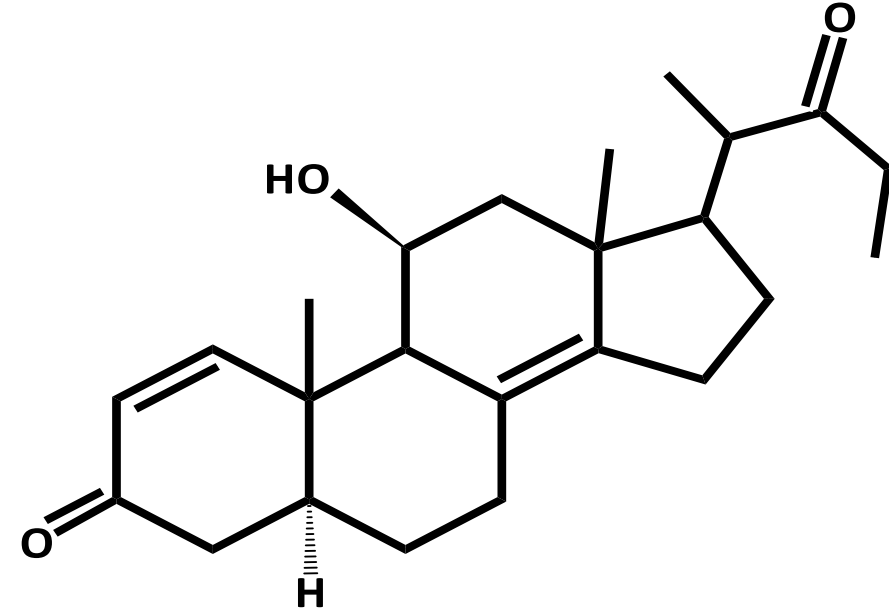
Steroidlerin isimlendirmesi



Androstan (19C)
3-okso, 9 α -bromo, 6-en, 14 α -hidroksil, 17 β -hidroksil

9 α -bromo-5 α -androst-6-en-14 α ,17 β -diol-3-on
9 α -bromo- Δ^6 -5 α -androsten-14 α ,17 β -diol-3-on

1. Ana yapının ismi?
2. Süstitüentler?

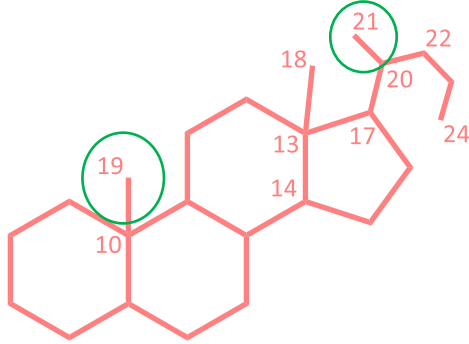


Kolan (24C)
1,8(14)-dien,3,22-diokso, 11 β -ol

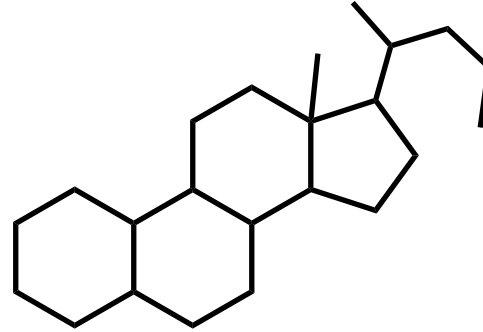
5 α -Kola-1,8(14)-dien- 11 β -ol-3,22-dion
 $\Delta^{1,8(14)}$ -5 α -Koladien-11 β -ol-3,22-dion

Steroidlerin isimlendirmesi

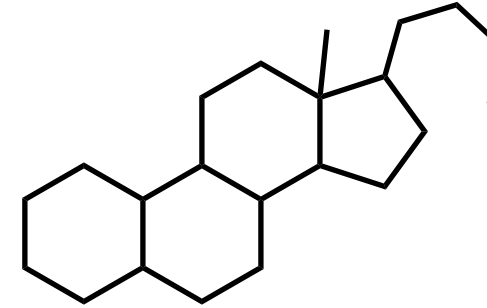
- Oksijenli bir grup eksildiğinde **dezoksi-** veya **deoksi-**
- Yeni bir çift bağ oluştuğunda **dehidro-**
- Bir çift bağ doyduğunda **dihidro-**
- Halkaya bağlı veya 17. konumdaki alkil gruplardan bir metil grubu eksildiğinde ana yapı isminin başına **eksilen grup numarası** ve **nor-, dinor-, trinor-**



KOLAN
24C



19-norkolan

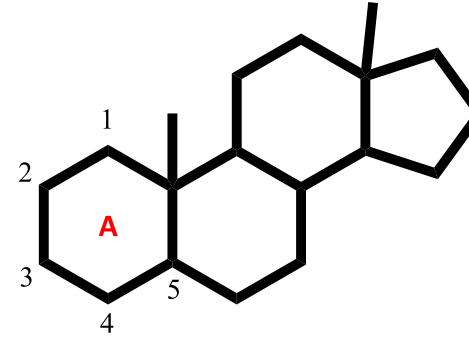
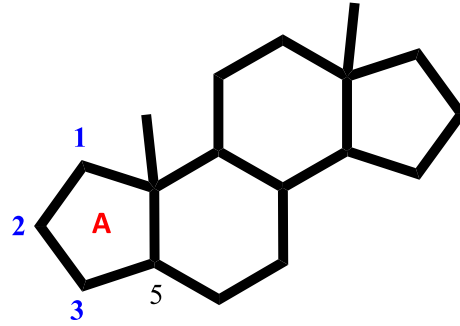


19,21-dinorkolan

Steroidlerin isimlendirmesi

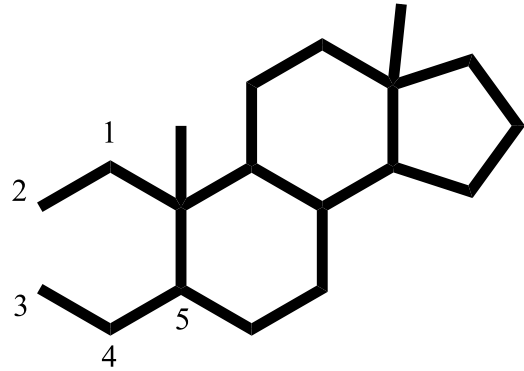
- Halkalarda metilen grubunun kaybolması ile halka küçülmesi olabilir. Bu durumda ana yapı isminin başına **halka harfi** veya **eksilen grup numarası** ve **nor-**

Eksilen rakam atlanır, numaralandırmaya devam edilir!

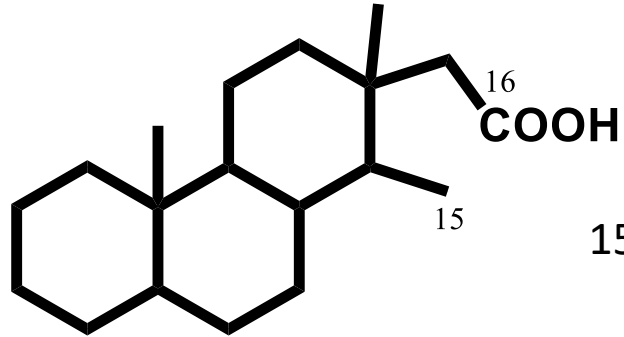


Steroidlerin isimlendirmesi

- Çekirdeği oluşturan halkalardan birinin açılmasıyla oluşan yapılarda ana yapı isminin başına **kesilen karbonların numaraları** ve **seko-**



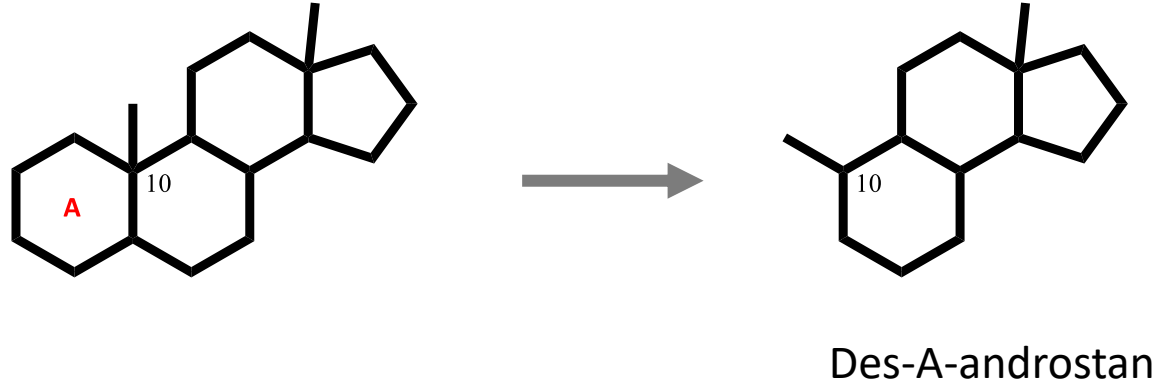
2,3-seko-androstan



15,16-seko-androstan-16-karboksilik asit

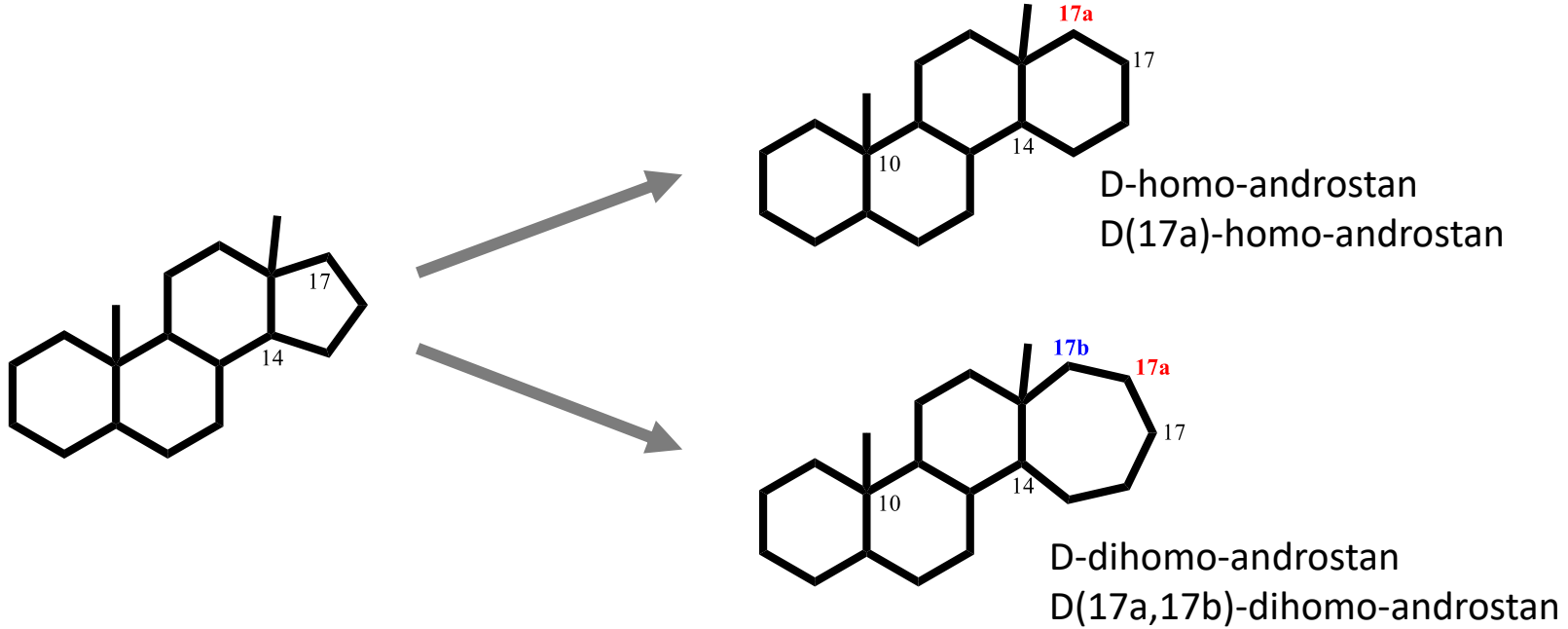
Steroidlerin isimlendirmesi

- Uç halkalardan birinin (A veya D halkası) eksilmesiyle oluşan yapılarda ana yapı isminin başına **des-** ve **eksilen halka harfi**



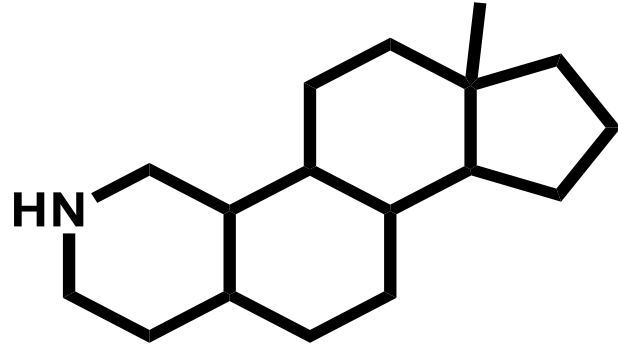
Steroidlerin isimlendirmesi

- Halka genişlemesiyle oluşan yapılarda ana yapı isminin başına **genişleyen halka harfi** ve **homo-**, iki atomda genişleme varsa **dihomo-**
- Eklenen karbonlara numaralandırma en son karbon numarasına harf (a, b, c) ekleyerek olur.



Steroidlerin isimlendirmesi

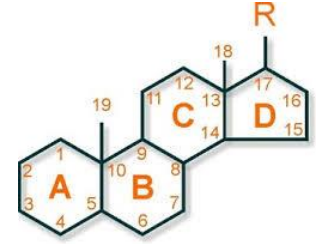
- Halka elemanlarından birinin hetero atomla yer değiştirmesi durumunda, yer değiştirdiği karbonun numarası ve hetero atomu simgeleyen ön ek



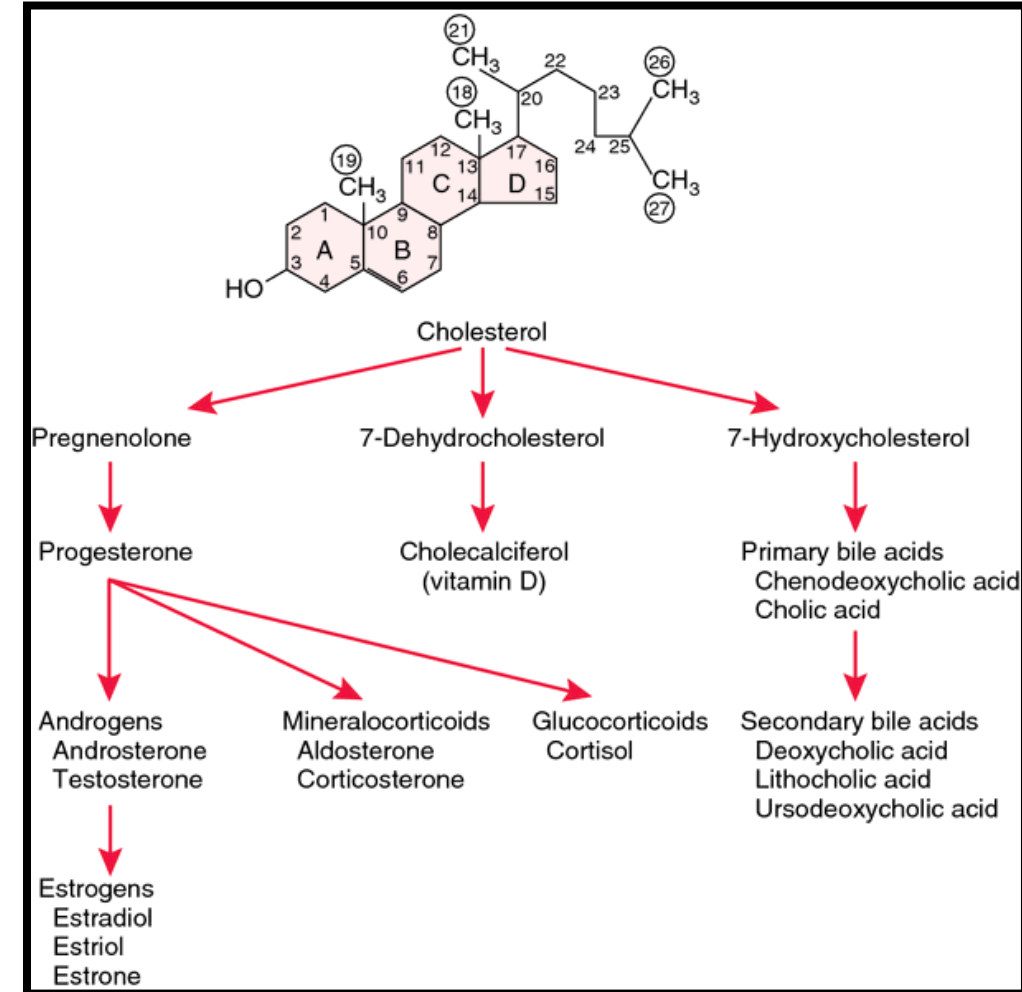
2-aza-östran

- Bazı bileşiklerde, 10 numaralı konumdaki grup α konumlanmıştır. Bu tip bileşiklere **retro** türevleri denir.

Steroid çekirdeği taşıyan yapılar



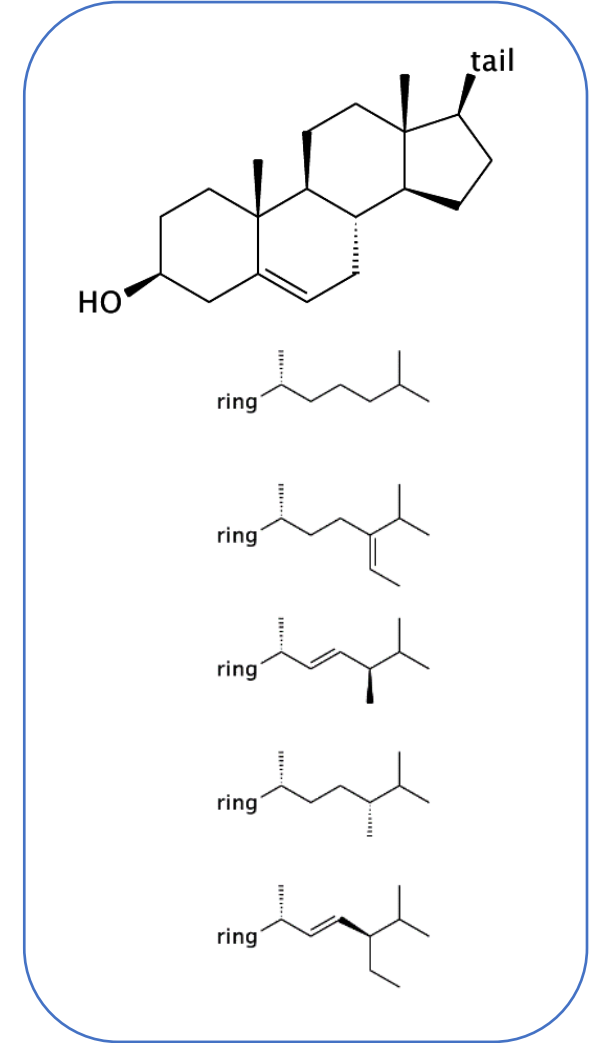
- Steroller
 - (Kolesterol, 7-Dehidrokolesterol, Ergosterol, Kalsiferol)
- Safra asitleri
- Cinsiyet hormonları
- Adrenal korteks hormonları
- Saponinler
- Kardiyak glikozitler



Steroid çekirdeği taşıyan yapılar

Sterol Katı alkol

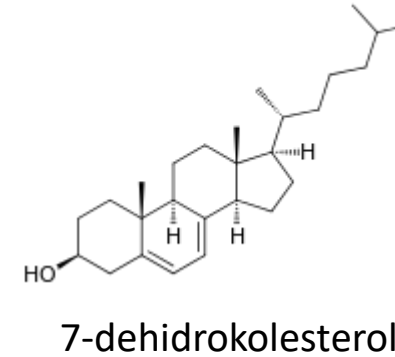
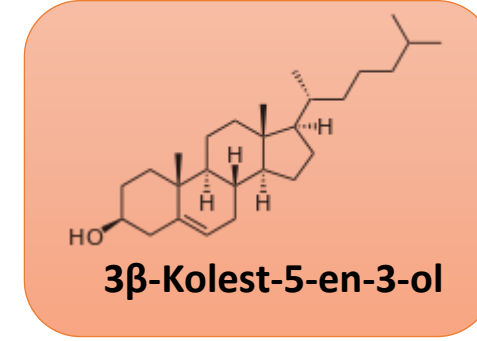
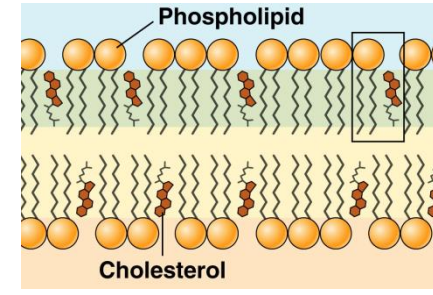
- 17. konumda 8-10 karbon uzunluğunda yan zincir
- 3. konumda hidroksil
- Bitki ve hayvan dokularında
- Aralarında en önemlisi KOLESTEROL!



Steroid çekirdeği taşıyan yapılar

KOLESTEROL

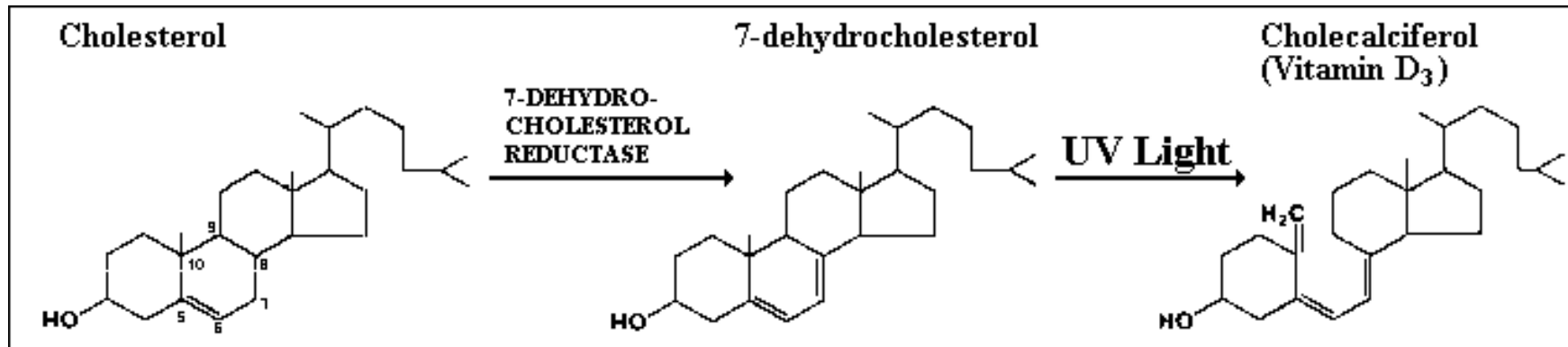
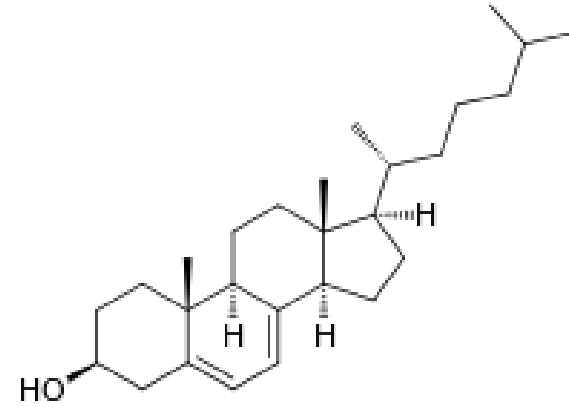
- Latince chole = safra, stereos = katı
- Bütün hayvansal dokularda vardır. Beyaz veya hafif sarımsı renkte ve ışıktta bozunur, suda çözünmez.
- Hücre membranlarının ana bileşeni (Özellikle sinir ve beyin hücreleri)
- Prekürsör molekül (Vit D, östrojen vb.)
- Safra asitlerinin biyosentezinde önemli
- Tedavide kullanılışı yoktur. Steroitlerin başlangıç maddesi olarak kullanılır. Organizma günde 1,5 g kadar kolesterol sentez eder.
- Karaciğerde safra asitlerine dönüşerek katabolize olur.
- İçinde daima 7-dehidrokolesterol vardır.



Steroid çekirdeği taşıyan yapılar

7-DEHİDROKOLESTEROL

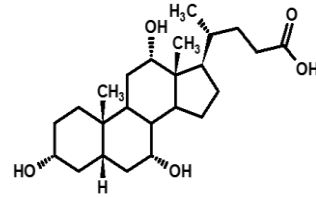
- Deride önemli bir sterol
- UV ışığı ile Vit D₃'e dönüşür.



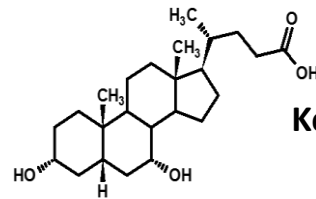
Steroid çekirdeği taşıyan yapılar

SAFRA ASİTLERİ

- Karaciğerde kolesterolden hareketle sentezlenir, safrada depolanırlar.
- Yağ sindirimini sağlarlar.
- 17. konumdaki 5 karbonlu yan zincirde karboksilik asit taşırlar.
- Ana yapı *Kolanik asit*
- 4 safra asiti vardır:

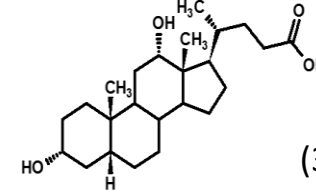


Kolik asit
(3,7,12-trihidroksikolanik asit)

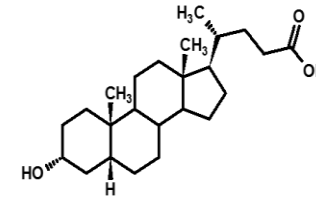


Kenodeoksikolik asit
(3,7-dihidroksikolanik asit)

Primer safra asitleri

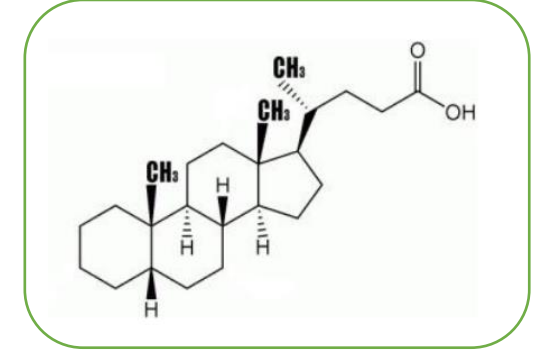


Deoksikolik asit
(3,12-dihidroksikolanik asit)



Litokolik asit
(3-hidroksikolanik asit)

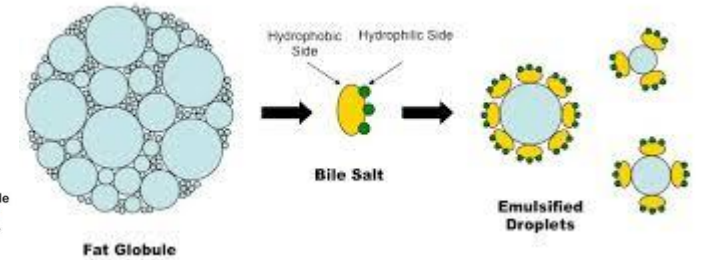
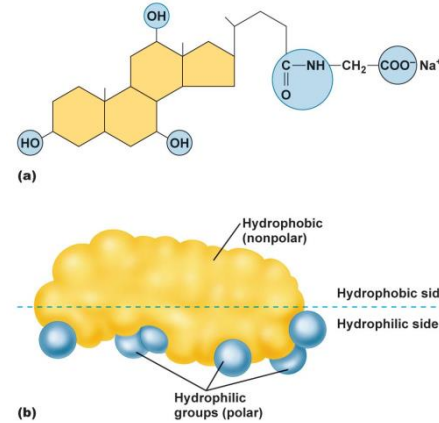
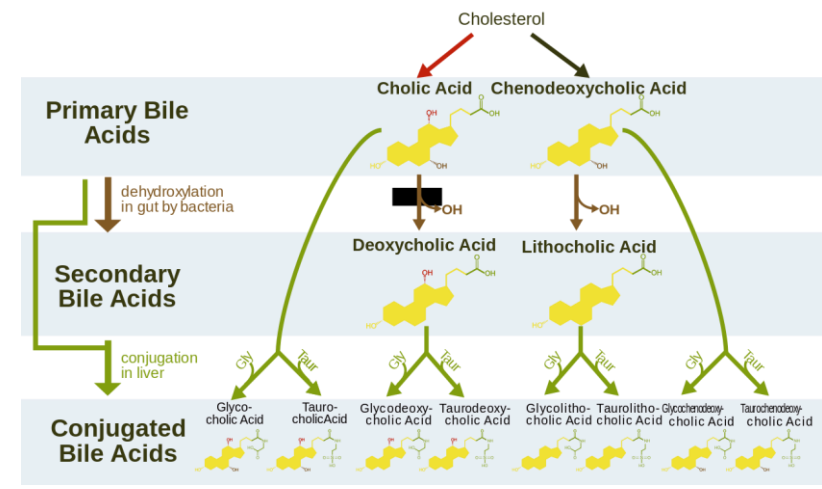
Sekonder safra asitleri



Steroid çekirdeği taşıyan yapılar

SAFRA ASİTLERİ

- Safra asitleri, insan safrasında serbest halde bulunmazlar. Glisin ve taurin konjugatlarının sodyum tuzu halinde bulunurlar → **Safra tuzları**
- Barsakta (özellikle kalın barsaklarda) bakteriler primer safra asitlerinden bir kısmında OH grubunu kopararak “sekonder safra asitleri” ne dönüştürebilirler.
- Safra tuzları lipidlerin kümeleşmesini engeller.
- Safra tuzları kuvvetli deterjanlardır.
- Yağlar dışında A, D, E ve K vitaminleri gibi yağda çözünen vitaminlerin emilimlerinde de safra tuzlarının önemi vardır.

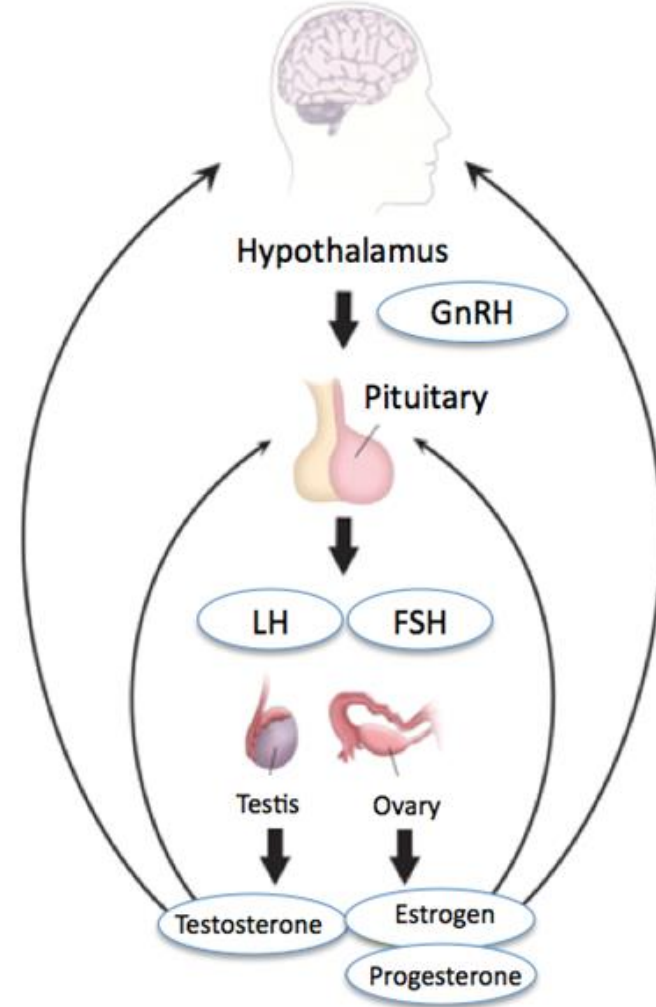


Steroid çekirdeği taşıyan yapılar

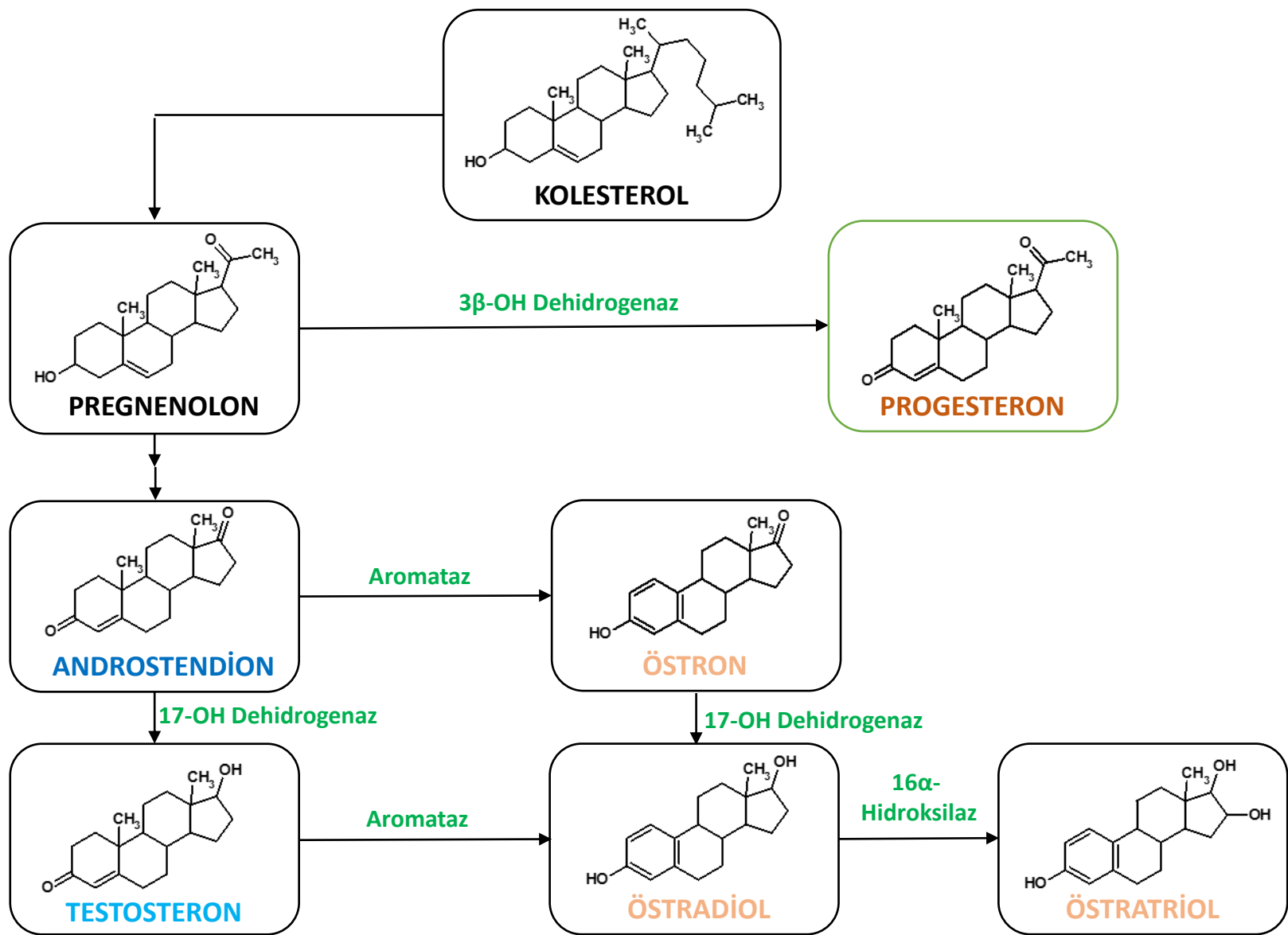
CİNSİYET HORMONLARI



- Kadın → Östrojenler (Östron, Östradiol, Östriol) ve Progesteron
- Erkek → Androjenler (Testosteron, Androsteron)
- 17. konumda yan zincir yok, hidroksil veya keton grubu var.
- Kolesterolde hareketle sentezlenirler.
- Kadınlarda yumurtalık, plasenta (hamilelikte)
- Erkeklerde testis

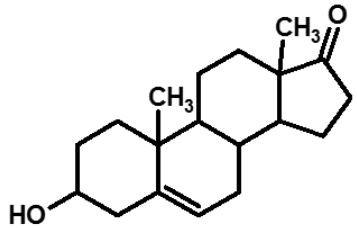


Steroid çekirdeği taşıyan yapılar



Steroid Hormonlarının Sentezleri

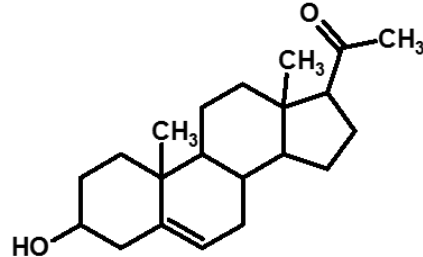
- 1930'lu yıllarda sığır, domuz ve at yumurtalığı, adrenal bezi veya idrarından ekstraksiyonla elde edilmeye başlanmış ve uzun süre bu yöntemler devam etmiştir.
- Ancak doğal kaynaklardan elde edilen hormonlar hem miktar olarak ihtiyacı karşılamaya yeterli olmaması hem de pahalı olması nedeniyle yarı sentetik yöntemler araştırılmıştır.
- Kimyasal ve Mikrobiyolojik sentez



Androstenolon



**Androjen, östrojen
hormon sentezi**

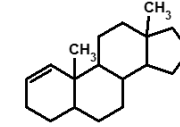
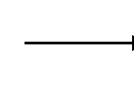
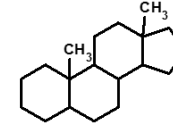


Pregnenolon

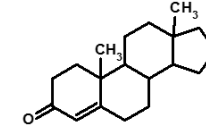
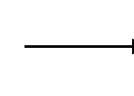
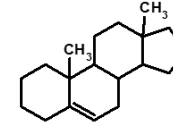


**Progesteron, Adrenokortikoid
sentezi**

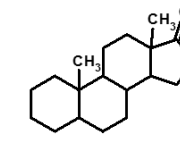
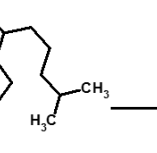
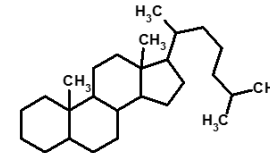
Mikrobiyolojik sentezle;



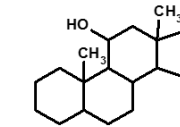
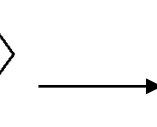
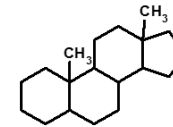
1,2-dehidrojenasyon



Oppenauer Oksidasyonu



17-Alkil Zincir Oksidasyonu



11-Hidroksilasyon

Kaynakça

- Victoria, F. R., S. William, Z., Lemke, T., & Williams, D. A. (2019). Foye's principles of medicinal chemistry (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.