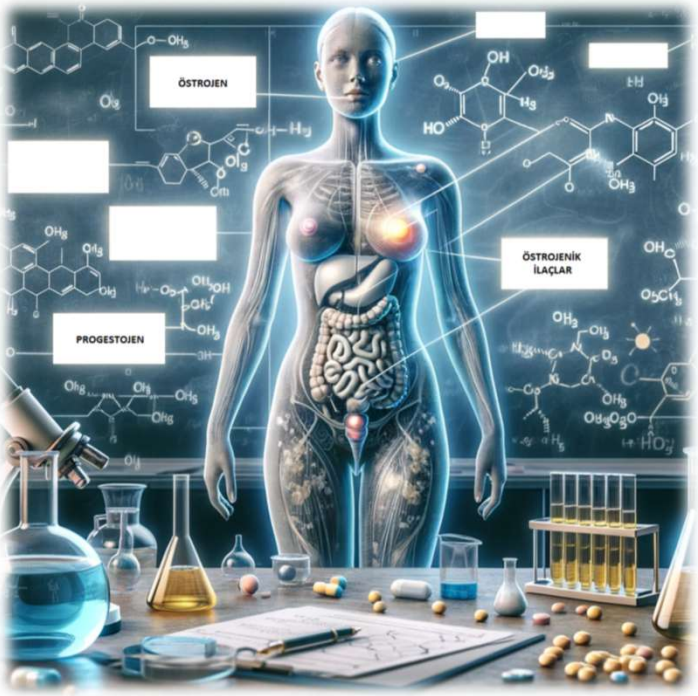
Östrojenler, östrojenik ilaçlar, progestojenler



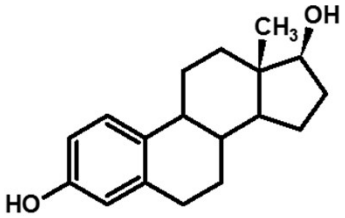
Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ
aolgac@gazi.edu.tr

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Ab.D.

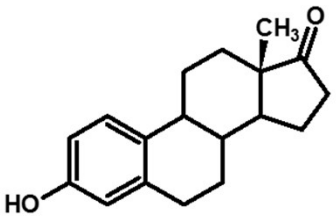
Cinsiyet Hormonları

ÖSTROJENLER

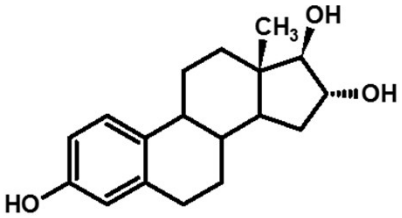
- 3 doğal östrojen hormonu
- Menapoza kadar primer östrojen: ÖSTRADİOL
- Postmenapozal kadınlarda ÖSTRON daha fazla
- A halkası aromatik!
- Overlerde, adrenal kortekste, hamilelikte plasentada, periferik dokularda sentezlenir. Erkeklerde testiste bir miktar sentezi var. Adrenal kortekste sentezlenen östrojenler dolaşıma katılmaz, prekürsör olarak kullanılır.



Östradiol



Östron

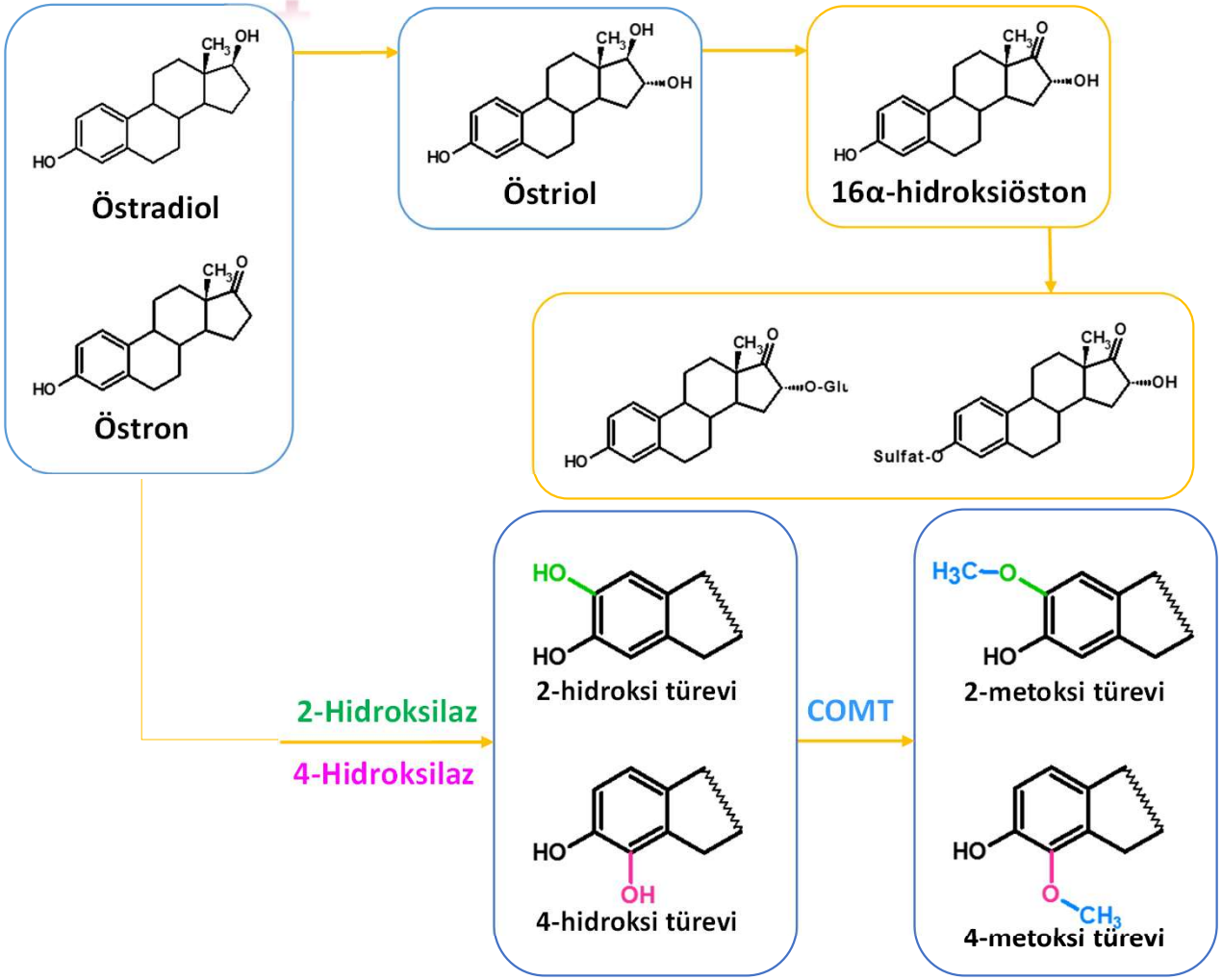


Östriol

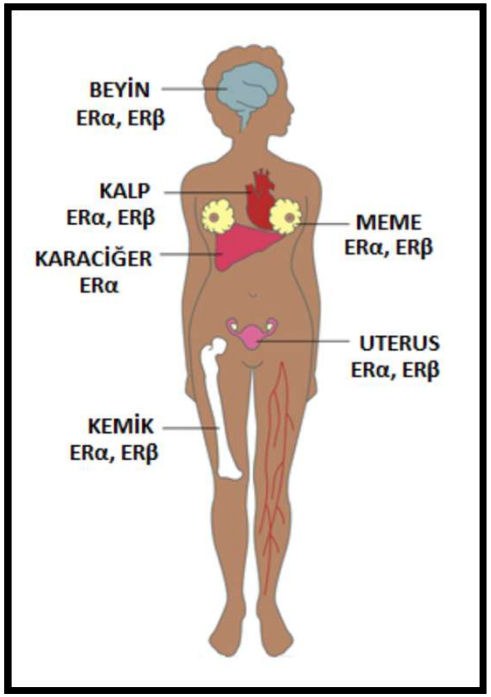
Cinsiyet Hormonları

ÖSTROJENLER

- Metabolizma

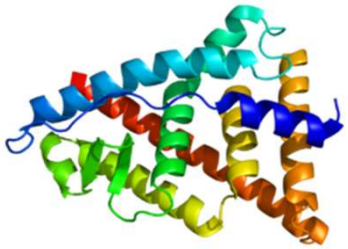


Östrojen reseptörleri (ER) nükleer reseptörlerdir. Nükleer reseptörler, DNA'ya doğrudan bağlanıp, gen ekspresyonunu düzenlerler.



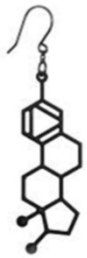
- ER-α → NR3A1 (Nükleer reseptör subfamily 3, grup A, üye 1) (meme, serviks, vajina)

- ER-β → NR3A2 (prostat, testis, akciğer, hipotalamus, timus)

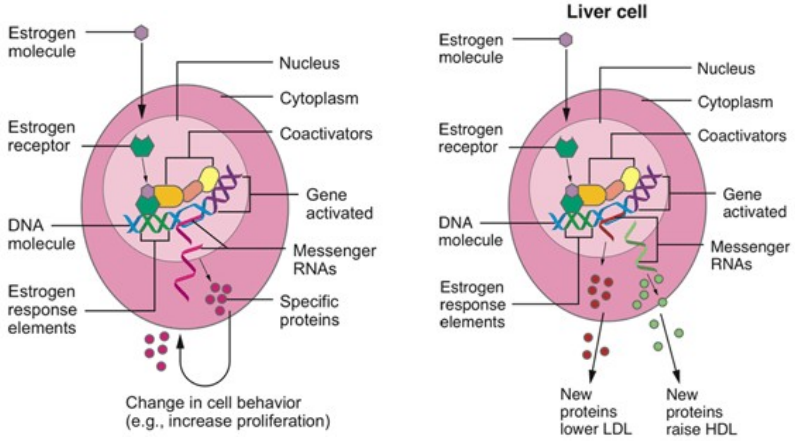


Cinsiyet Hormonları

ÖSTROJENLER



- Menstrüel siklusun ilk yarısında fizyolojik önemi bulunur.
- Vajina epitelinin kalınlaşmasını sağlar.
- Hem yağ toplanmasını artırarak hem de meme bezlerinin proliferasyonuna yol açarak memeleri büyütürler.
- Uterusun büyümesinden sorumludurlar.
- Karaciğerde hormon ve metal taşıyan proteinlerin sentezini artırırken, albümin sentezini azaltırlar.
- 2-7-9-10 gibi Vitamin K bağlı koagülasyon faktörlerinin sentezini artırırken, Antitrombin II sentezini azaltırlar. Sonuçta kanın pıhtılaşması kolaylaşır.
- Kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu inhibe ederler.
- Anti-aterosklerotik etki gösteren HDL seviyesini artırırken, LDL düzeyini düşürürler.
- Anti-insülinik etki oluştururlar.
- Prolaktin salgısını artırırlar.
- Böbrekte su ve tuz reabsorbsiyonunu artırırlar.
- Androjenler kadar olmasa da anabolik etki gösterirler.
- Cildin kalınlaşmasına yol açarlar.



Cinsiyet Hormonları

ÖSTROJENLER

- Östrojen-reseptör etkileşmesi sonucu hedef hücrelerde bazı enzimlerin sentez ve salınımını artar.
- **Piridin nükleotit transhidrojenaz**

Fosfolipitlerin, nükleik asitlerin ve proteinlerin sentezleri için gerekli olan biyokimyasal enerjiyi sağlayan $NAD^+ \rightarrow NADH$ dönüşümünü katalize eder.

- Kadınlarda hormon yetersizliği veya düzensiz salgılanmasından kaynaklanan hastalıkların tedavisinde
- Androjenlerle birlikte menapoz dönemi sıkıntılarının giderilmesinde, doğum sonrası ağrılı meme şişmelerinde laktasyon baskılanmasında
- Progesteronla birlikte fonksiyonel rahim kanamalarında, menstrüel bozukluklarda ve olağan abortusta
- Post-menapozal meme kanserinde
- Yarı sentetik veya nonsteroidal türevleri oral kontraseptif olarak (kardiyak ve renal hastalıklarda, pre-menapozal meme ve uterus kanserinde, hipertansiyonda kontrendike!)
- Erkeklerde prostat kanserinin yayılmasını önlemede kullanılırlar.

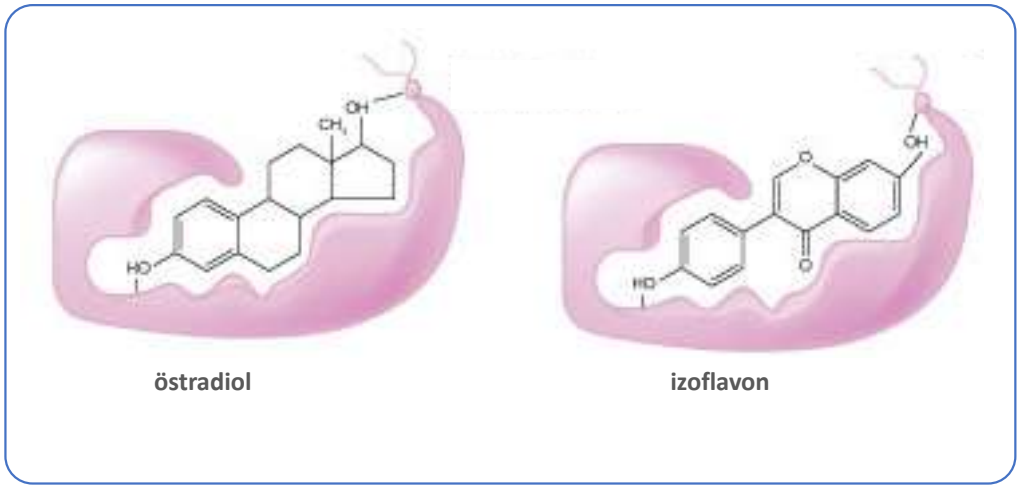
Cinsiyet Hormonları

ÖSTROJENLER

Yapı-Etki İlişkileri

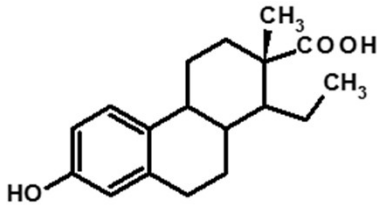
1. **Östrojenik aktivite için, diğer steroit hormonlardan farklı olarak steroit yapı şart değildir!**

Östrojenik aktivite için steroit yapısı şart değil, ancak yapısal benzerlik gerekli (geniş ve inert iskelet yeterli). Aralarında 8.5 Å mesafe bulunan keton veya OH grubu gibi hidrojen bağı yapabilecek iki grubun bulunması yeterli görülmektedir.

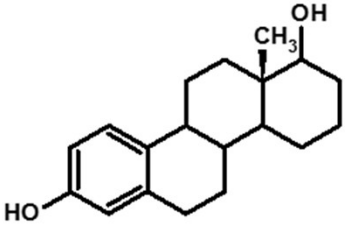


Steroit yapısında olmayan pek çok sayıda bitkisel kaynaklı estrojenik madde vardır. Soya fasülyesinde bulunan primer izoflavonlar bunlara örnektir.

2. D halkası yani siklopentan halkası aktivite için şart değil. Kuvvetli alkali ortamda parçalanması ile oluşan türevler de östrojenik aktivite taşımaktadır.



Doizinolik asit



D-Homoöstradiol

3. 3. konumdaki OH grubu esterleştirildiğinde, lipofilisitenin artması nedeniyle etki süresi de artar. Eter olduğunda da, metabolik inaktivasyon geciktiği için etki süresi uzar. Bu tip bileşikler, peros etkilidirler.

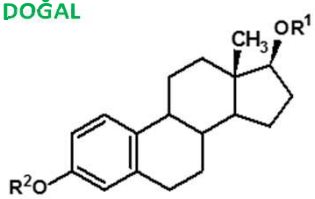
4. Östradiol, oral yoldan alındığında, Gİ sistemde bakteri enzimleri, karaciğerde karaciğer enzimleri tarafından 17. konumdaki OH grubunun oksidasyonuyla inaktive edilir. Bu konuma alkil grupları getirildiğinde, sterik engel oluşturarak oksidasyonu engellerler ve ilaca oral kullanım özelliği kazandırırlar.

Bu amaçla kullanılan en iyi alkil grubu: 17α-etinil

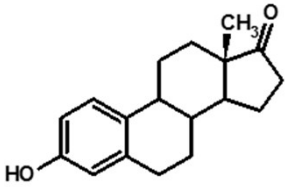
ÖSTROJENİK İLAÇLAR

Steroidal

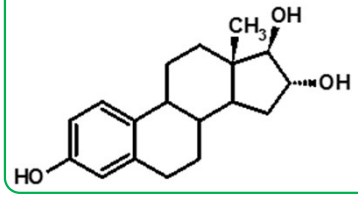
DOĞAL



Östradiol Esterleri (3-,17-,3,17-)

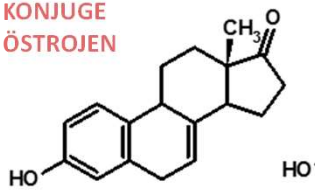


Östron

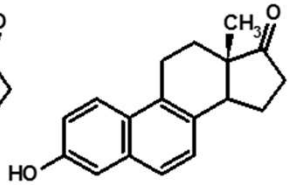


Östriol

KONJUGE ÖSTROJEN

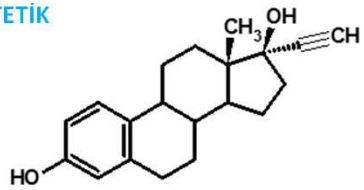


Ekuilin

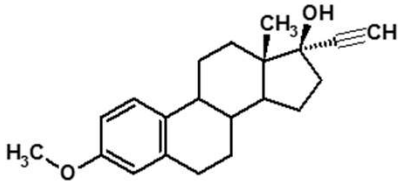


Ekuilenin

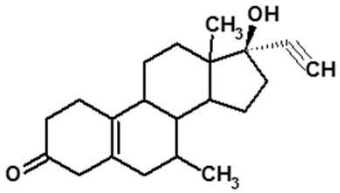
SENTETİK



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

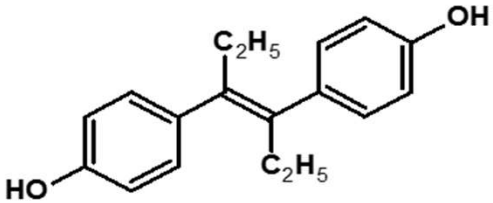


Mestranol
3-metoksi-17α-etinilöstra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

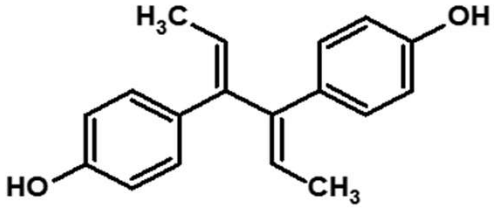


Tibolon

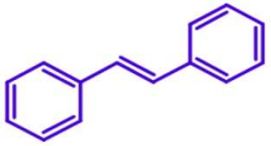
Non-steroidal



Dietilstilbestrol (DES)
Trans-α,α'-dietil-4,4'-stilbendiol

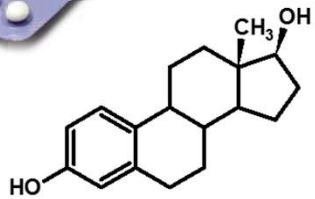


Dienestrol

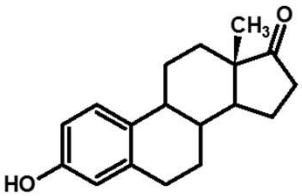


Trans-stilben

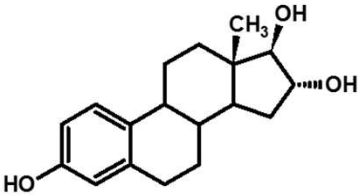
Östrojenik İlaçlar



Östradiol



Östron



Östriol

Östradiol (E2), östrojenik hormon tedavisi gerektiren her durumda etkilidir.

- Oral yoldan alındığında aktivitesi zayıftır.
- Menopozal sendromda sublingual, senil vajinite, vajinal supozituvar veya krem halinde topik olarak, ayrıca devamlı östrojen tedavisi amacı ile implantasyon pelletleri halinde kullanılabilir.
- Parenteral kullanımda estradiol esterleri tercih edilir.

Östron (E1), oral yoldan kullanıldığında barsak ve karaciğerde önemli miktarda aktivite kaybına uğrar. (IM)

Östriol (E3), estrondan başlanarak sentetik yolla elde edilmektedir. (Kapsül, oral)

Östrojenik İlaçlar

- Konjuge Östrojenler, gebe kısrakların taze veya kurutulmuş idrarından ekstraksiyonla elde edilen doğal bir estrojenler karışımıdır.

- Östron, Ekuilin ve Ekuilenin içerir. Bu bileşikler sülfat esterlerinin sodyum tuzu halindedir.

Total östrojen içeriğinin % 50-60 sodyum östron sülfat,

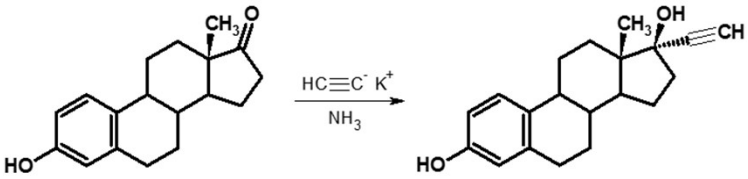
% 20-35 sodyum ekuilin sülfat

Konjuge östrojenlerin absorbsiyonu ve dolaşıma geçişi çok hızlıdır. Bu nedenle oral kullanışta önemli bir aktivite kaybına uğramaz. Genel östrojen tedavisi amacıyla oral yoldan, ayrıca vajinal krem halinde topik olarak kullanılır.

Östrojenik İlaçlar

- Sentetik Östradiol türevleri, östradiolün 17. konumdaki hidroksil grubunun, oral kullanışta Gİ sistem ve karaciğerdeki oksidasyonunu önlemek amacıyla *17-etinil* türevleri hazırlanmıştır.
- Aktiviteleri, parenteral kullanışta östradiole eşit olmasına karşılık, oral kullanışta östradiolün 15-20 katı fazladır.
- Oral yoldan genel östrojen hormon tedavisi için kullanılırlar ve oral kontraseptiflerin yapısına girerler.

- Etinilöstradiol ayrıca **post-koital** kontraseptif olarak da kullanılır.



Östrojenik İlaçlar

- Dietilstilbestrol, steroit yapısında olmayan östrojenik bileşiklerin en aktif olanıdır (Oral).

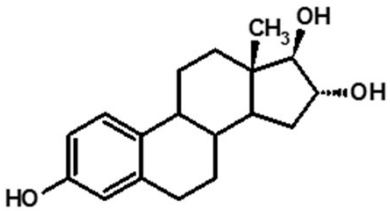
- Oral yoldan östradiolden 4, östrondan 10 kat daha aktiftir ve bunlara göre karaciğerde çok daha az metabolik inaktivasyona uğrar.

- Direkt olarak veya esterleri, dietilstilbestrol dipropiyonat ve dietilstilbestrol difosfat halinde menopozal semptomlar, senil vajinit, laktasyon inhibisyonu, menstrüel bozukluklar ve prostat kanserinde, oral, im, bazen de vajinal ovül şeklinde topik olarak kullanılır. Post-koital kontraseptif olarak da kullanılır.

ÖSTROJEN ANTAGONİSTLERİ

ÖSTRADİOL TÜREVLERİ

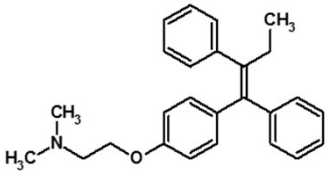
Östradiolle yarışmalı olarak hedef hücrelerdeki estrojen reseptörü ile bağlanarak östrojenlerin etkileri azaltırlar ancak reseptörden süratle ayrılırlar. Bu nedenle kuvvetli bir östrojenik etki gözlenmez.



Östriol

SERM (Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri)

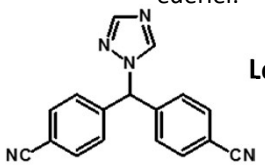
Nonsteroidal östrojenik bileşiklerle benzer yapıya sahiptir. Hedef hücrelerde östrojen reseptörü ile kuvvetli ve kalıcı bağ yapar. Oluşan ilaç-reseptör kompleksi, çekirdek içine giremez, girse de DNA ile birleşemez böylece östrojenik cevap oluşamaz.



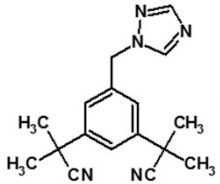
Tamoksifen

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

A halkasının aromatikleşmesini sağlayan aromatazı (sitokrom P450 enzim kompleksi) bloke ederek östrojen sentezini azaltırlar. Aromataz inhibitörleri, testosteronun östradiole ve androstenodionun östrona aromatizasyonunu inhibe ederler.



Letrozol



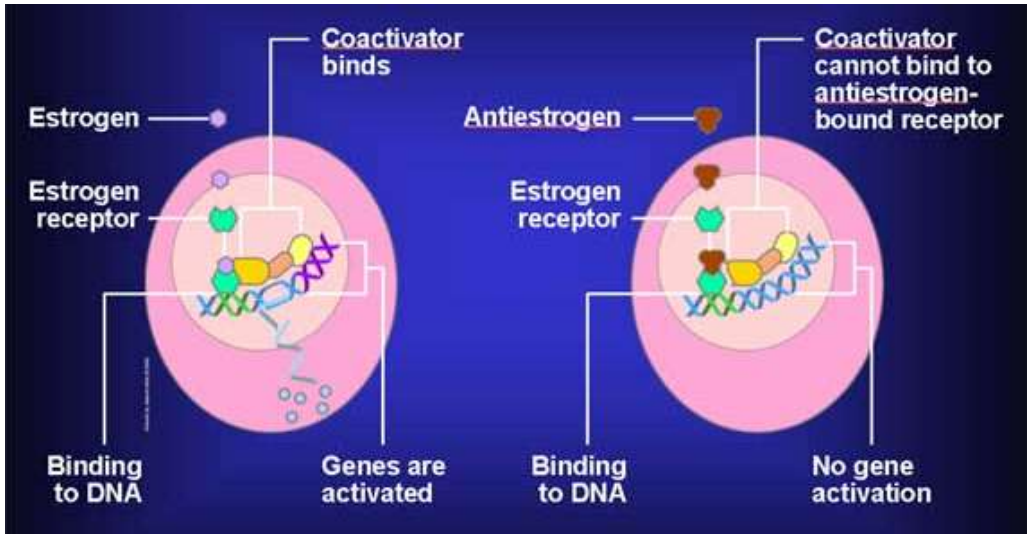
Anastrozol

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

Östrojen Antagonistleri

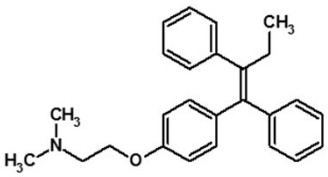
SERM

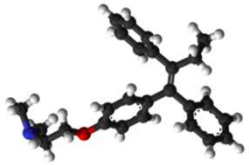
- Selective Estrogen Receptor Modulators
- Östrojen reseptörlerine karşı agonist veya antagonist (dokuya bağlı olarak) etki gösteren nonsteroidal bileşikler
- Prototip : Tamoksifen
- SERMler
  - ✓ Agonist (Doğal endojen östrojenler)
  - ✓ Agonist/antagonist karışımı etki (Tamoksifen)
  - ✓ Antagonist (Fulvestrant)



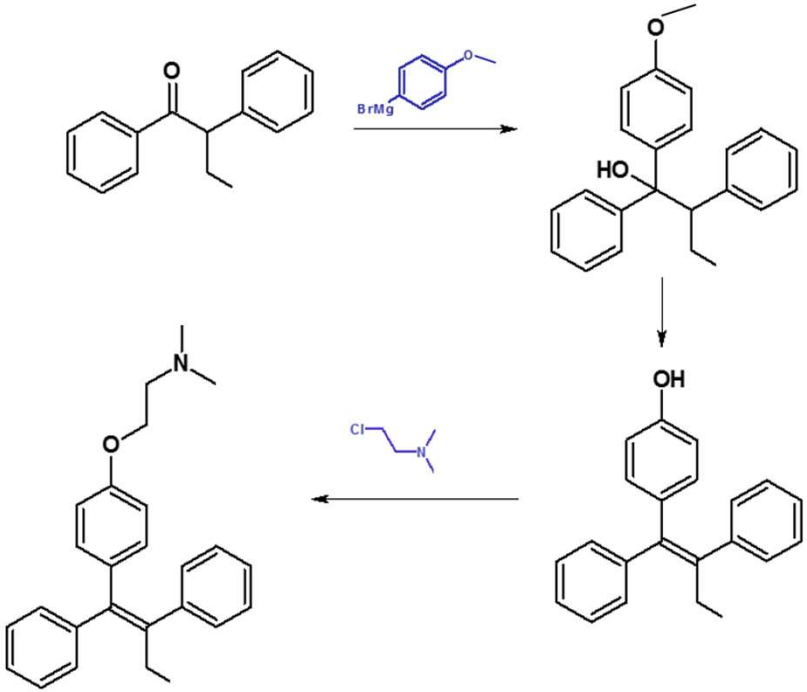
Östrojen yapımının durmasıyla OB/OC değişir. OC apoptozisi azalır. Östrojenin OB fonksiyonu üzerindeki bu etkisi düşünülerek osteoporoz önlenmesi ve tedavisi için SERMler geliştirilmiştir.

Tamoksifen

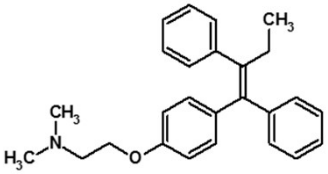




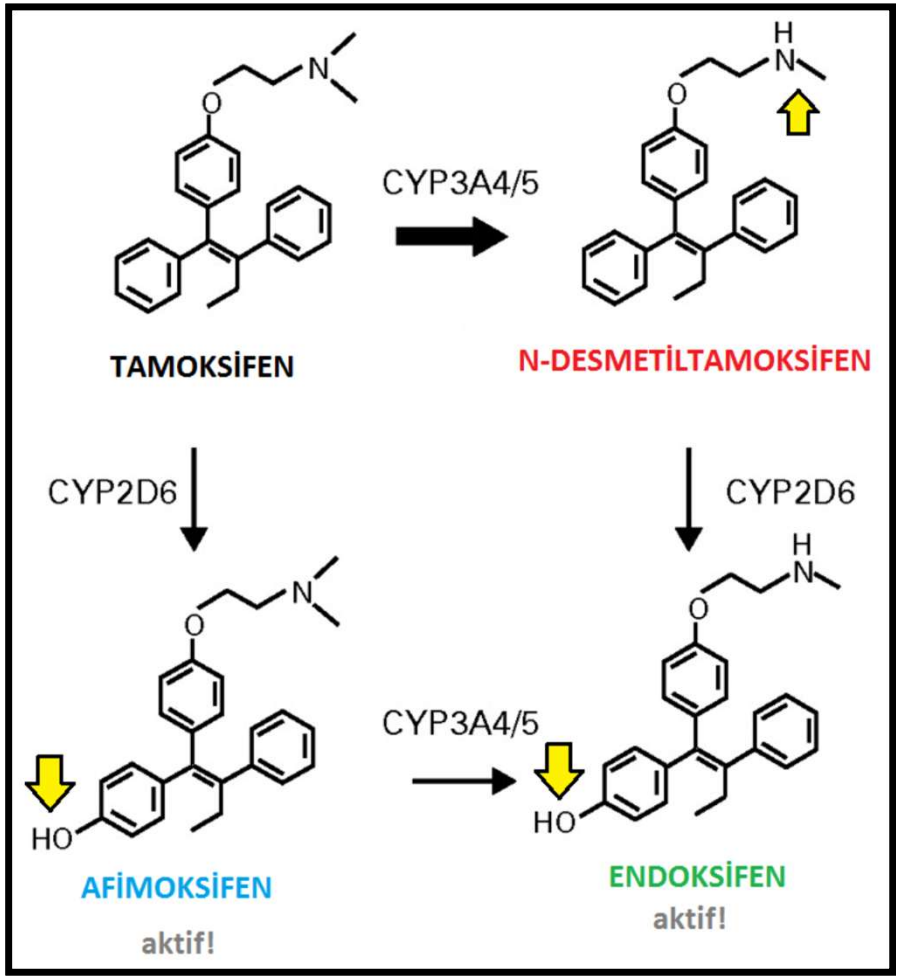
(Z)-2-[4-(1,2-difenilbüt-1-enil)fenoksi]-N,N-dimetiletanamin



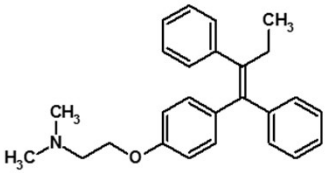
Tamoksifen

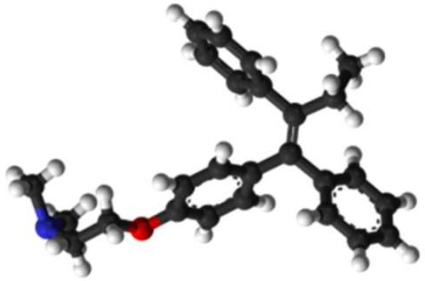


- Z-Tamoksifen : Antiöstrojenik aktivite
  E-Tamoksifen : Östrojenik aktivite
- Meme kanseri için 1966 yılından beri kullanılmaktadır.
- Oral kontraseptif olarak geliştirildi fakat ovülasyonu stimüle ettiği farkedilmiştir.
- ER antagonisti: meme, damar, periferal bölgeler
  ER agonisti: uterus, kemik, karaciğer, hipofiz
- Meme kanseri tedavisinde (post ve premenapozal)
- Yüksek risk taşıyan kadınlarda meme kanseri proflaksisinde
- Postmenapozal osteoporozu önlemede (kemik dansitesini ↑)
- Koroner kalp hastalıklarının görülme sıklığını azaltmak için (lipit profilini düzenlediği için)
- Jinekomasti tedavisinde
- Kısırlık tedavisinde
- Bipolar hastalık tedavisinde (Protein kinaz C inhibisyonu ile)
- Yan etki: sıcak basması, bulantı-kusma, menstrual bozukluk, saç kaybı, anoreksiya

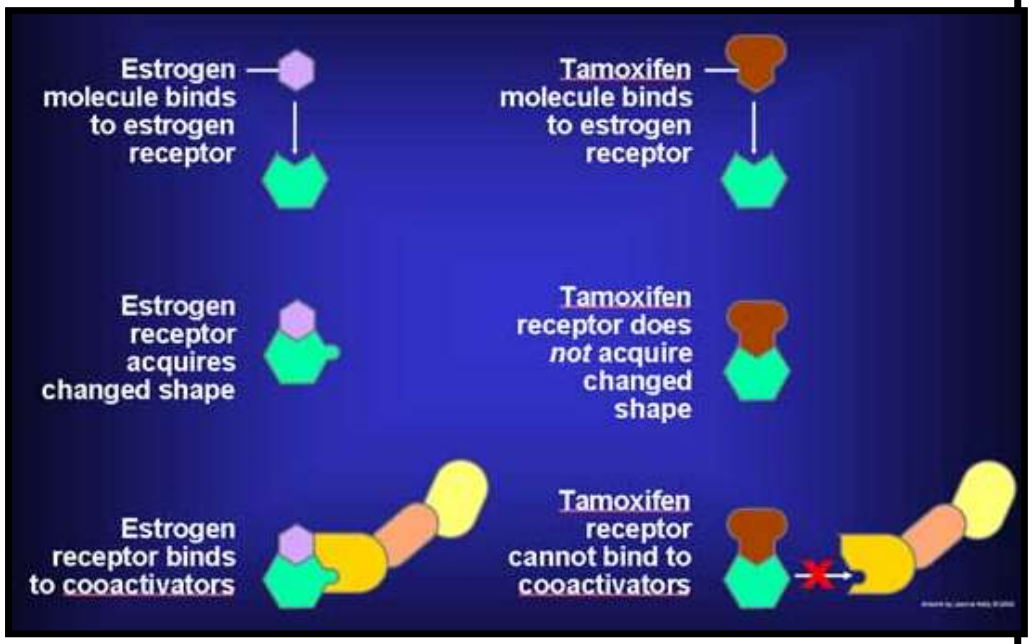

CYP3A4/5
TAMOKSİFEN
N-DESMETİLTAMOKSİFEN
CYP2D6
CYP2D6
CYP3A4/5
AFİMOKSİFEN
aktif!
ENDOKSİFEN
aktif!

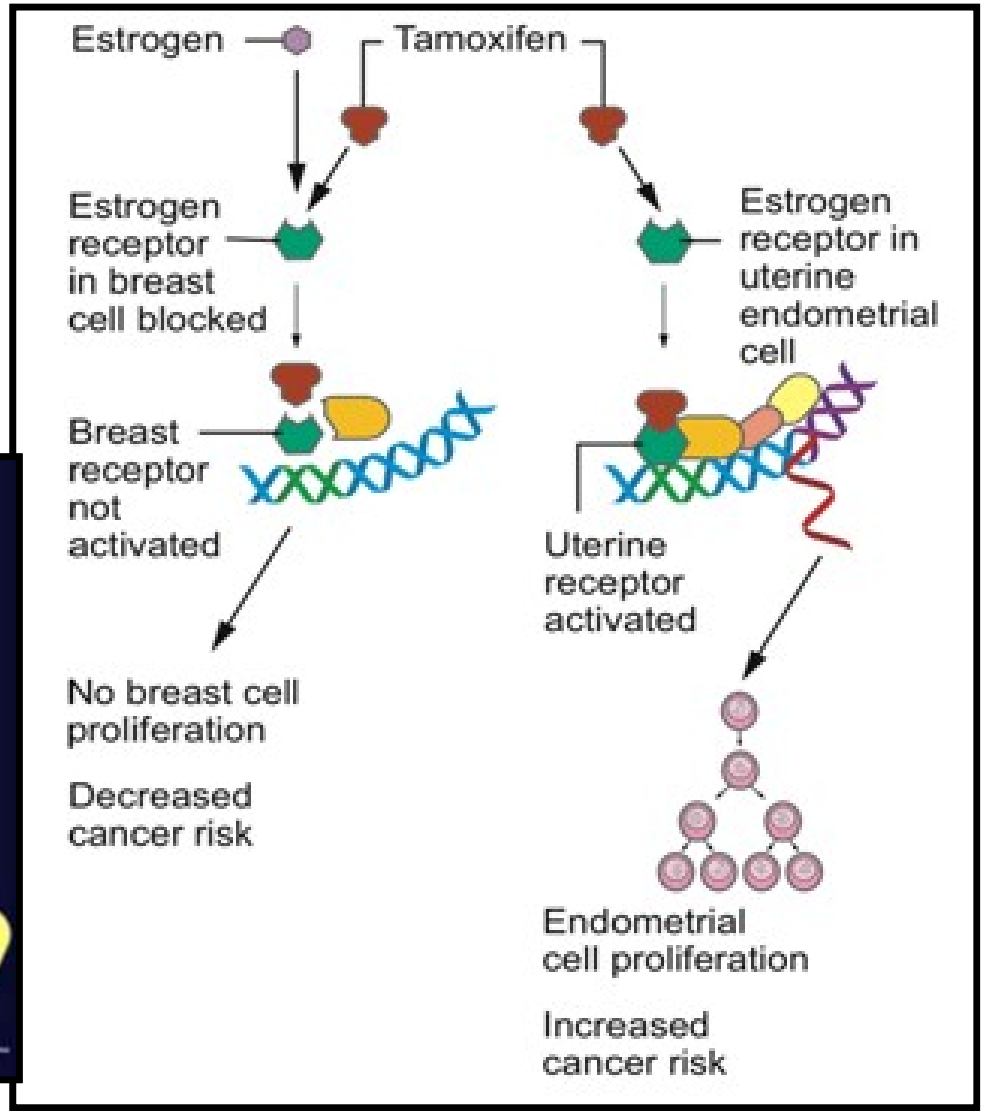
Tamoksifen

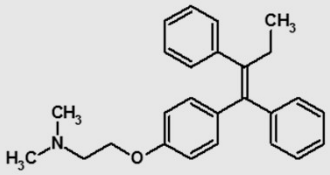
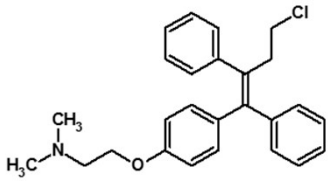
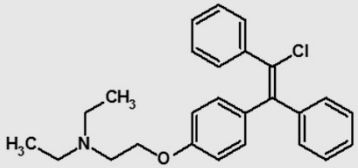
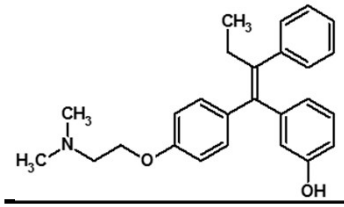


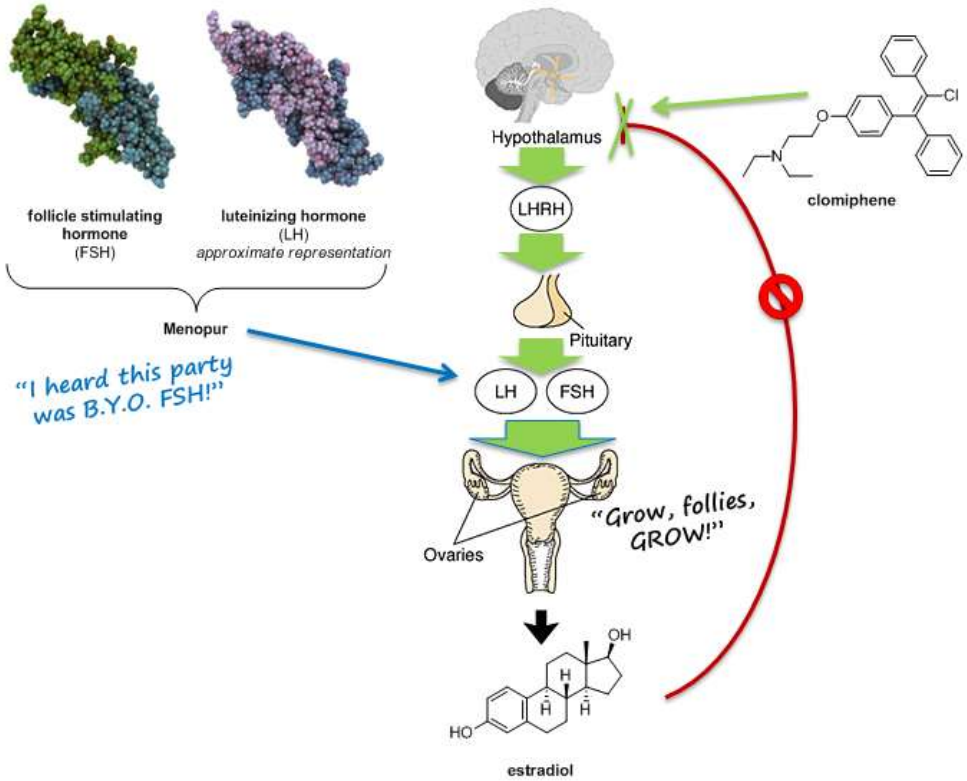


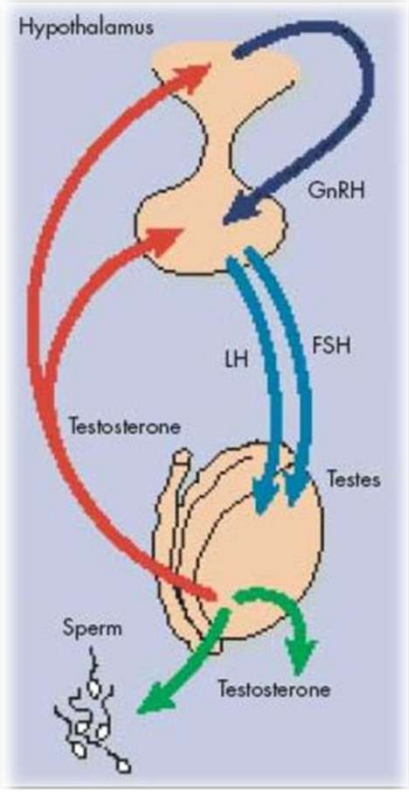
(Z)-2-[4-(1,2-difenilbüt-1-enil)fenoksi]-N,N-dimetiletanamin





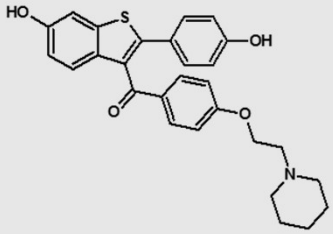
SERMler (Tamoksifen analogları)		
	**Tamoksifen**	ER antagonisti: meme, damar, periferal bölgeler ER agonisti: uterus, kemik, karaciğer, hipofiz Post/pre-menopozal kadınlarda meme kanserinde
	**Toremifen**	Post-menopozal kadınlarda metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır.
	**Klomifen**	2 geometrik izomer karışımı, Enklomifen (trans) ve Zuklomifen (cis). Etkisini hipotalamusta östrojen reseptörüne bağlanarak gösterir. Kısırlık tedavisinde kullanılır.
	**Droloksifen**	





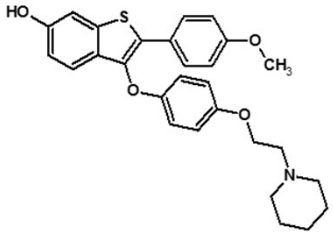
- Klomifen ER'ye bağlanması sonucu, feed-back mekanizmasını bloke eder.
- Hipotalamustan gonadoliberin, buna bağlı olarak hipofizden de FSH ve LH salgılanması kesilmez ve konsantrasyonları aşırı miktarlara erişir.
- Overler stimüle edilir ve büyürler.
- Bu nedenle Klomifen sitratla tedaviye başlamadan önce yumurtalıklarda kist olup olmadığı kontrol edilmelidir.
- İlaca bağlı yan etki olarak kist oluşabilir.

SERMler (Kaynaşmış halka analogları)

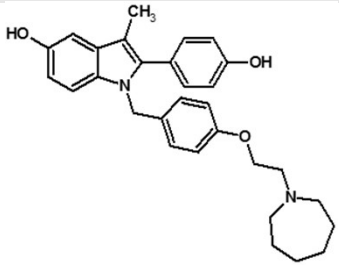


Raloksifen

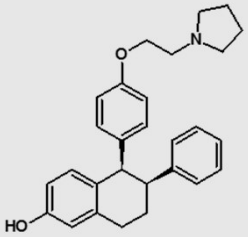
ER antagonisti: meme, uterus, endometriyal doku
ER agonisti: kemik, karaciğer, damar
Postmenopozal kadınlarda osteoporozu önlemede
Meme kanserini önlemede
Vertebral kırık-çatlak tedavisinde ve önlenmesinde



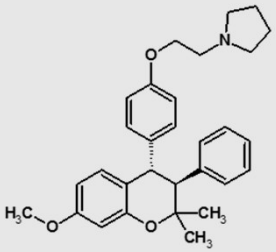
Arzoksifen



Bazedoksifen

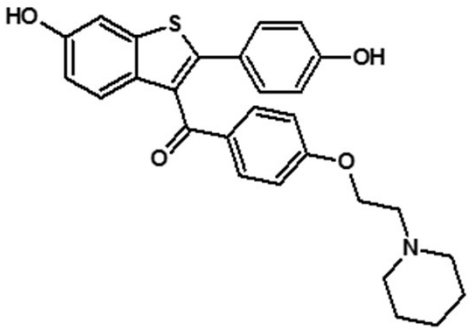


Lazofoksifen



Ormeloksifen

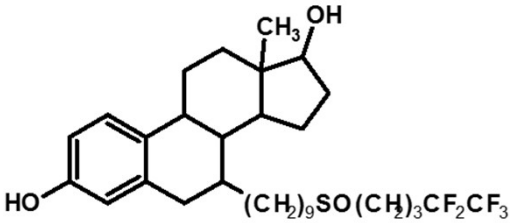
Raloksifen



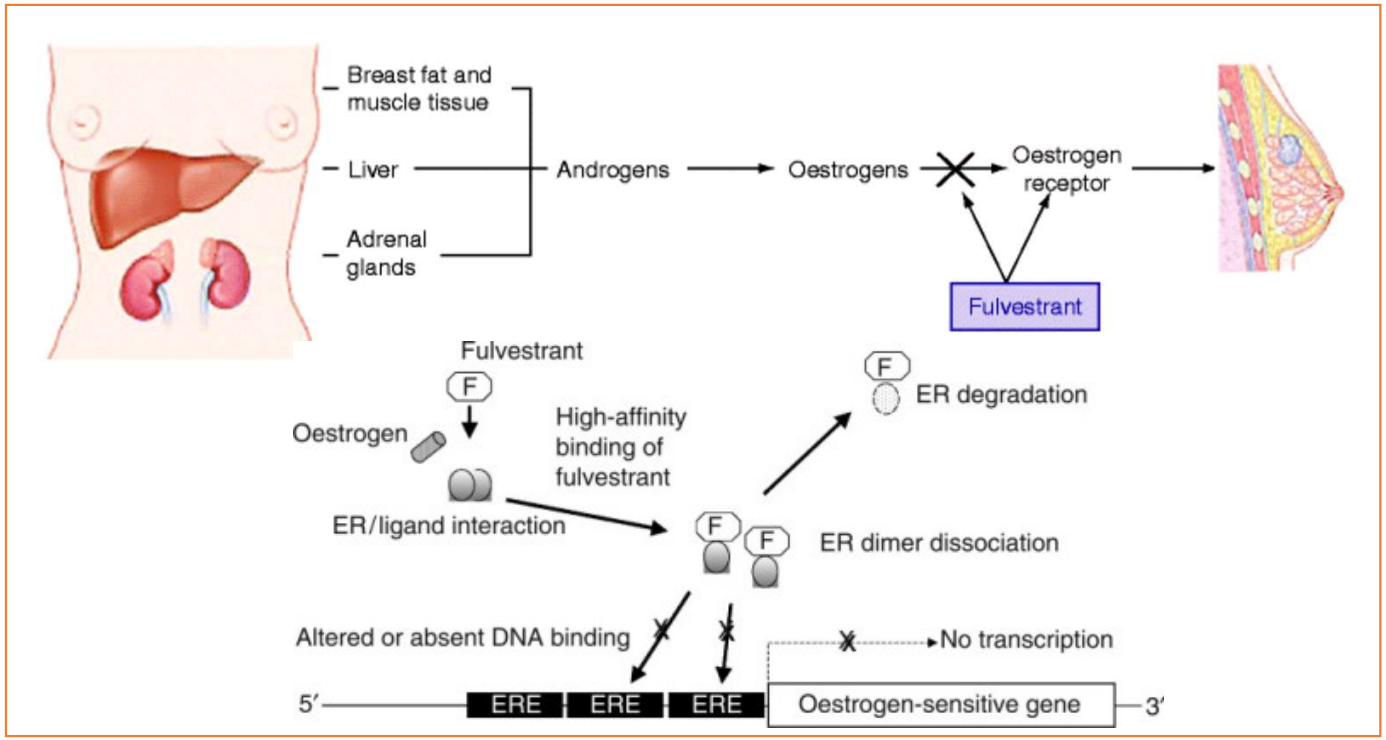
[6-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)- benzotiyofen-3-il]- [4-[2-(1-piperidil)etoksi]fenil] -metanon

- Parsiyal agonist/antagonist
- ER antagonisti: meme, uterus, endometriyal doku
  ER agonisti: kemik, karaciğer, damar
- Postmenapozal osteoporoz tedavisinde (kemik dansitesini ↑)
- Meme kanserini önlemede
- Vertebral kırık-çatlak tedavisinde ve önlenmesinde
- Yan etki: sıcak basması, bacakta kramp

Fulvestrant



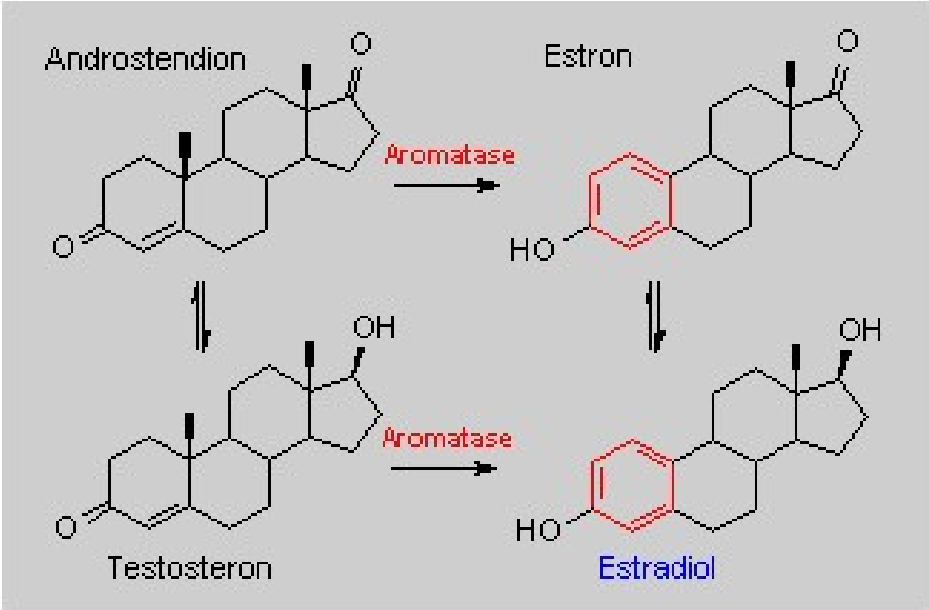
- Selective Estrogen Receptor Down-Regulator (SERD)
- Steroidal antiöstrojen
- Saf antagonist
- ER'lere afinitesi 100xTamoksifen
- Hem östrojenin reseptöre bağlanmasını engellemekte, hem de hücre içinde ER sayısı azaltmaktadır (down-regulation).



Östrojen Antagonistleri

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

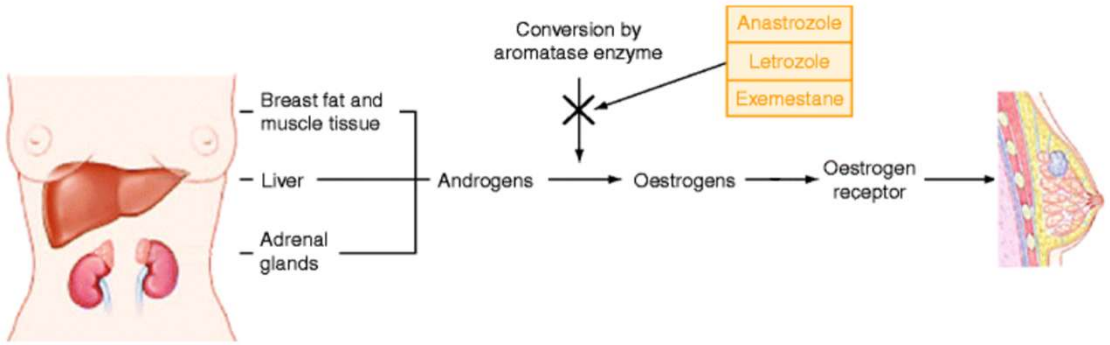
- Aromataz enzimi, periferik dokularda özellikle yağ dokularında androstendion ve testosteronun (*androjenler*), östron ve östradiole (*östrojenler*) dönüştürülmesinden sorumludur.



Östrojen Antagonistleri

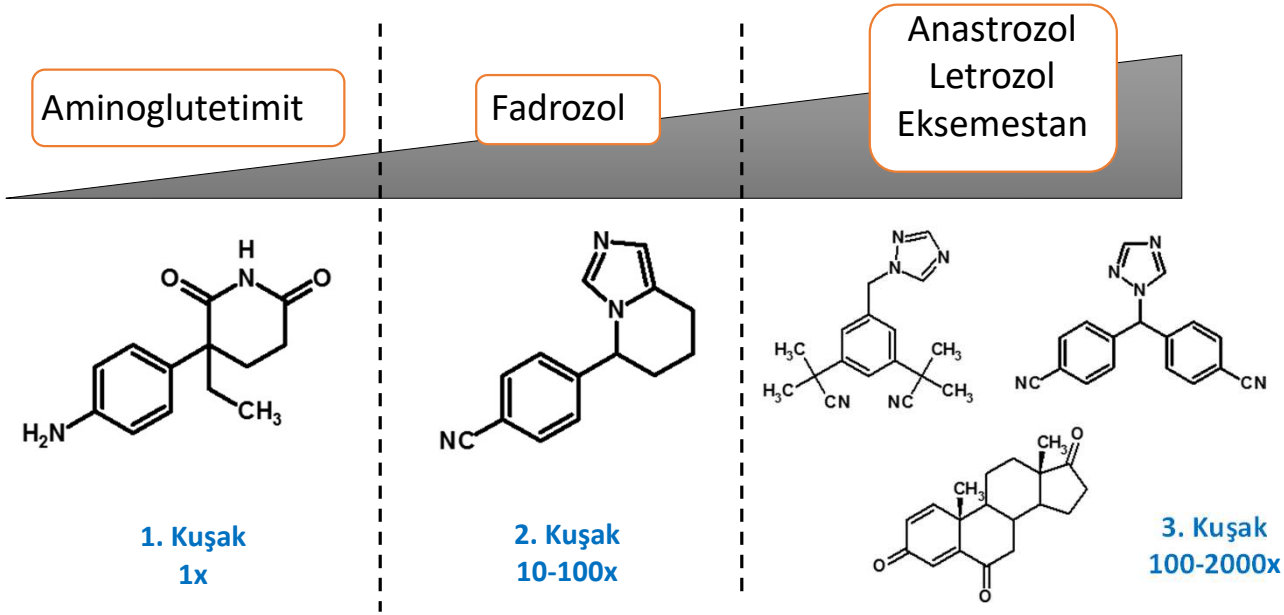
AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Pek çok meme kanseri östrojen duyarlıdır. Yani östrojen, bu kanser hücrelerinin büyümesine yardımcı olur. Aromataz inhibitörleri, östrojen miktarını azaltarak bu büyümeyi durdurmaktadırlar.
- Aromataz inhibitörleri, overlerdeki östrojen üretimini bloke etmezler. Diğer dokularda bu hormonların yapılışını durdururlar. Bu nedenle Aİ'leri genellikle menapoz dönemindeki yani overlerde östrojen üretimi durmuş kadınlarda kullanılır.



Östrojen Antagonistleri

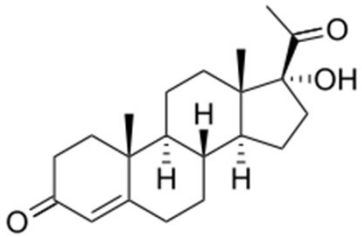
AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ



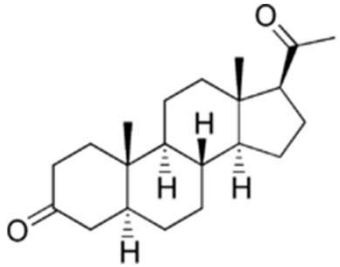
Cinsiyet Hormonları

PROGESTOJENLER

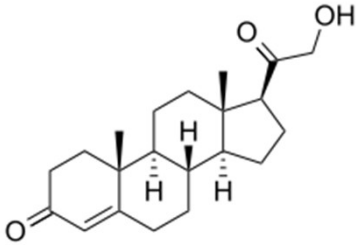
- En önemli doğal progestojen PROGESTERON
- Diğer endojen progestojenler:



17-Hidroksiprogesteron



5α-Dihidroprogesteron



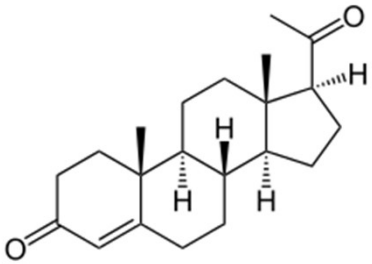
11-Deoksikortikosteron

- Sentetik progestojenler *progestin* olarak isimlendirilirler.
- Hamilelik

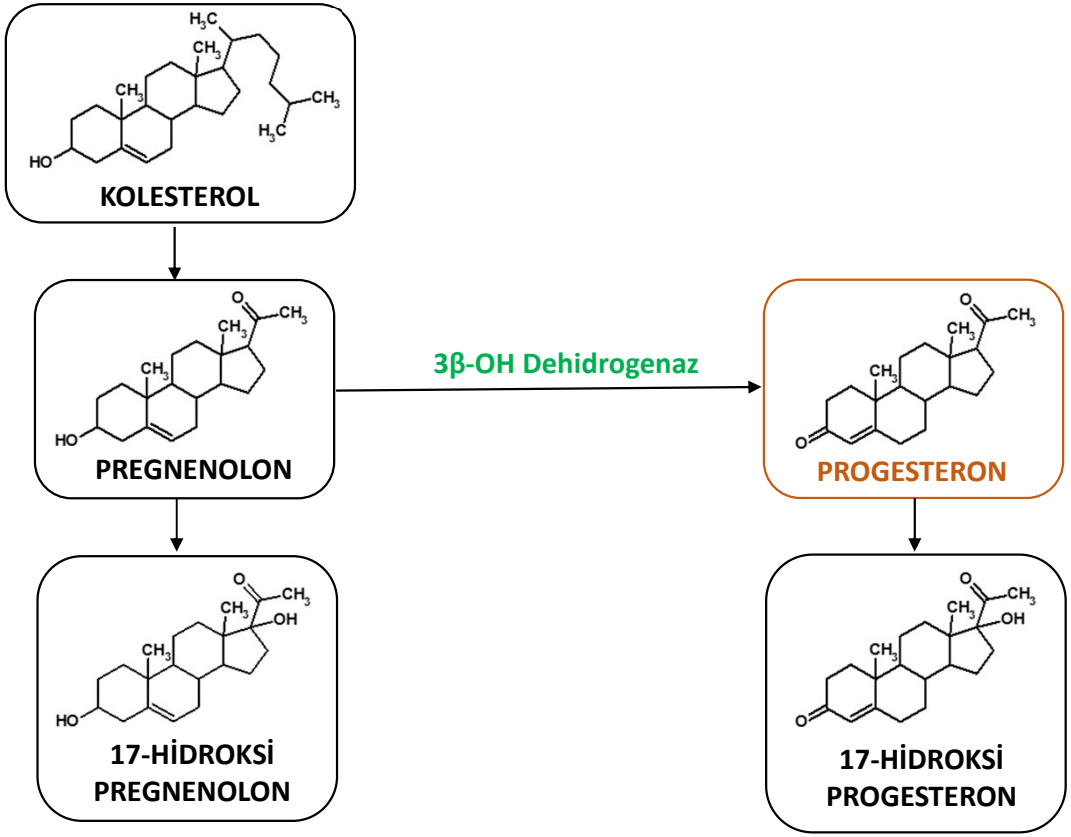
Cinsiyet Hormonları

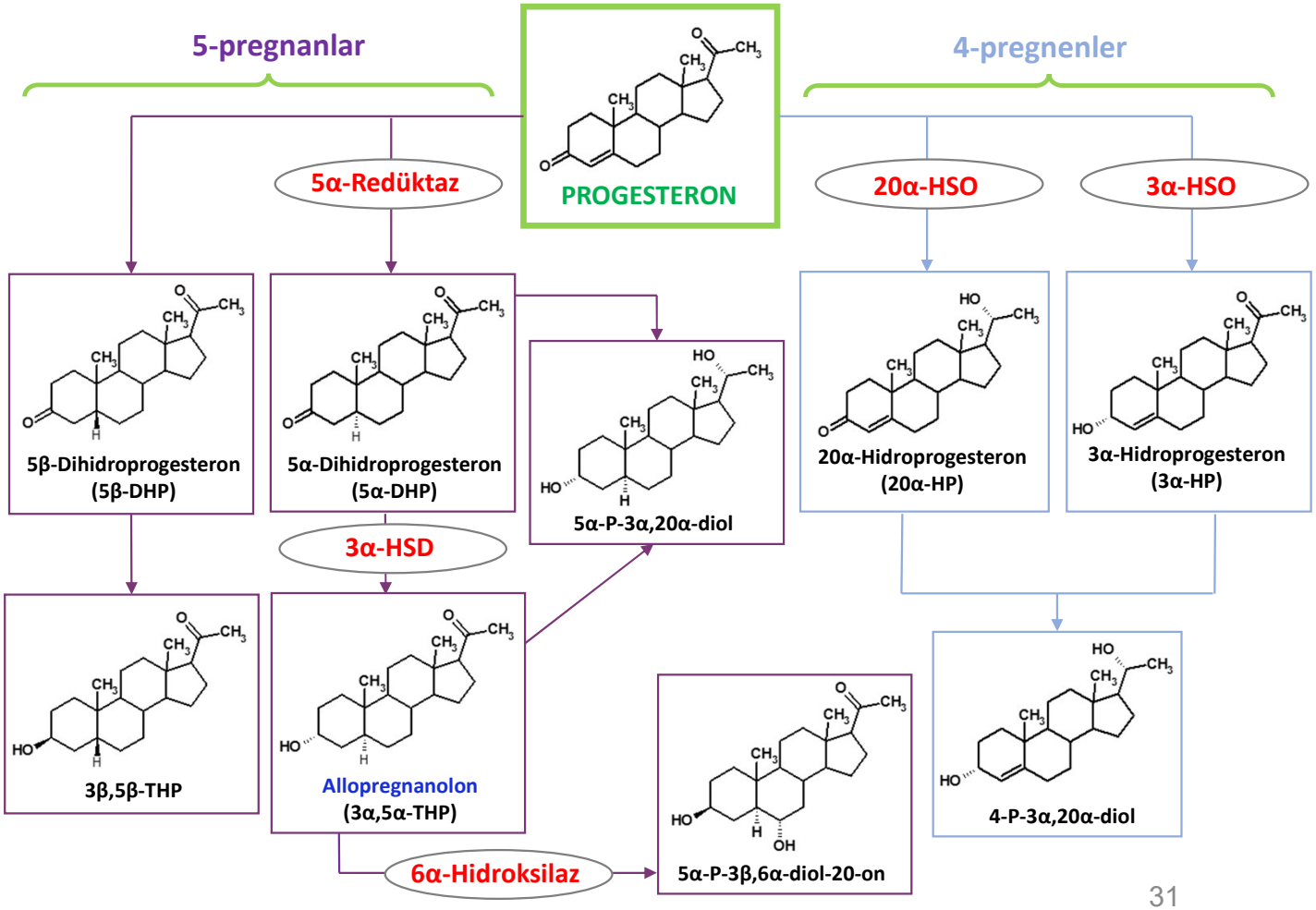
PROGESTOJENLER

- Kadınlarda menstrüel siklüsun 2. yarısında, yumurtalıklarda corpus luteum'da, hamilelik döneminde plasentada, erkeklerde az miktarda testislerde ve her iki cinste adrenal kortekste sentezlenir ve diğer steroitlerin sentezi için prekürsör olarak kullanılır.

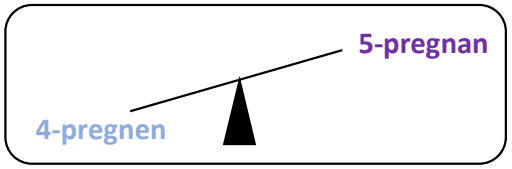


Pregn-4-en-3,20-dion

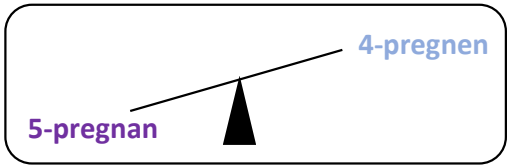

KOLESTEROL
PREGNENOLON
3β-OH Dehidrogenaz
PROGESTERON
17-HİDROKSİ PREGNENOLON
17-HİDROKSİ PROGESTERON

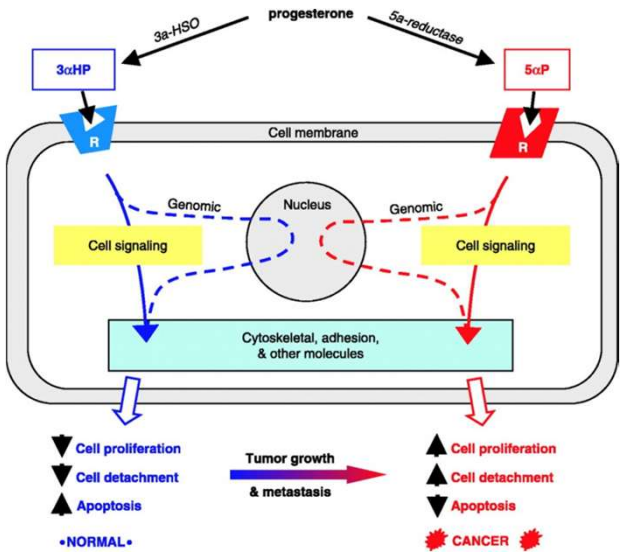

5-pregnanlar
4-pregnenler
PROGESTERON
5α-Redüktaz
20α-HSO
3α-HSO
5β-Dihidroprogesteron
(5β-DHP)
5α-Dihidroprogesteron
(5α-DHP)
5α-P-3α,20α-diol
20α-Hidroprogesteron
(20α-HP)
3α-Hidroprogesteron
(3α-HP)
3α-HSD
3β,5β-THP
Allopregnanolon
(3α,5α-THP)
4-P-3α,20α-diol
6α-Hidroksilaz
5α-P-3β,6α-diol-20-on

Normal dokuda:



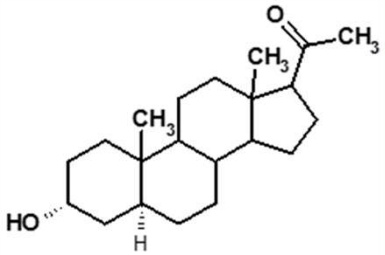
Meme tümör dokusunda:





3α-HP
Hücre proliferasyonunu azaltır

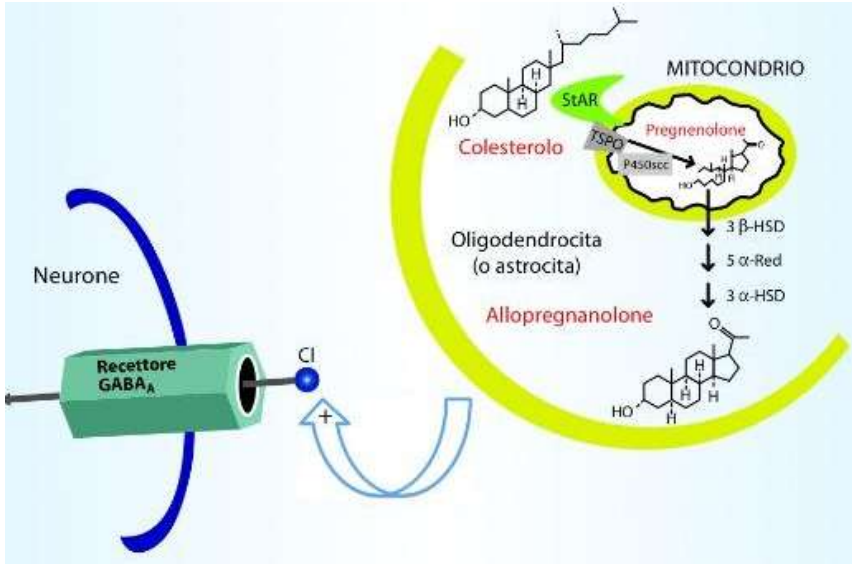
5α-P
Hücre proliferasyonunu stimüle ederek metastazı artırır.



Allopregnanolon
(3α,5α-THP)

Nörosteroid → $GABA_A$

- Sedasyon
- Kas gevşetici
- Antikonvülsan etki

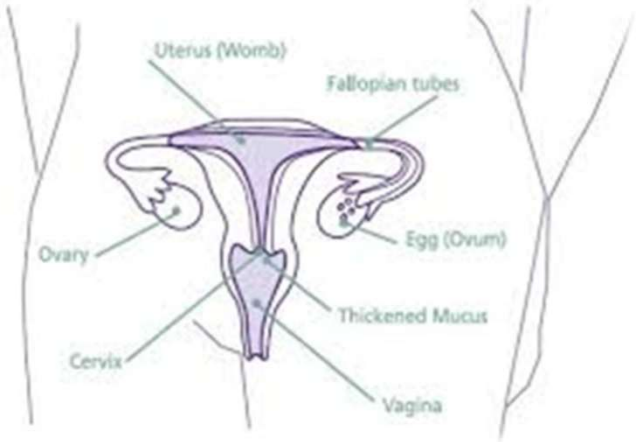


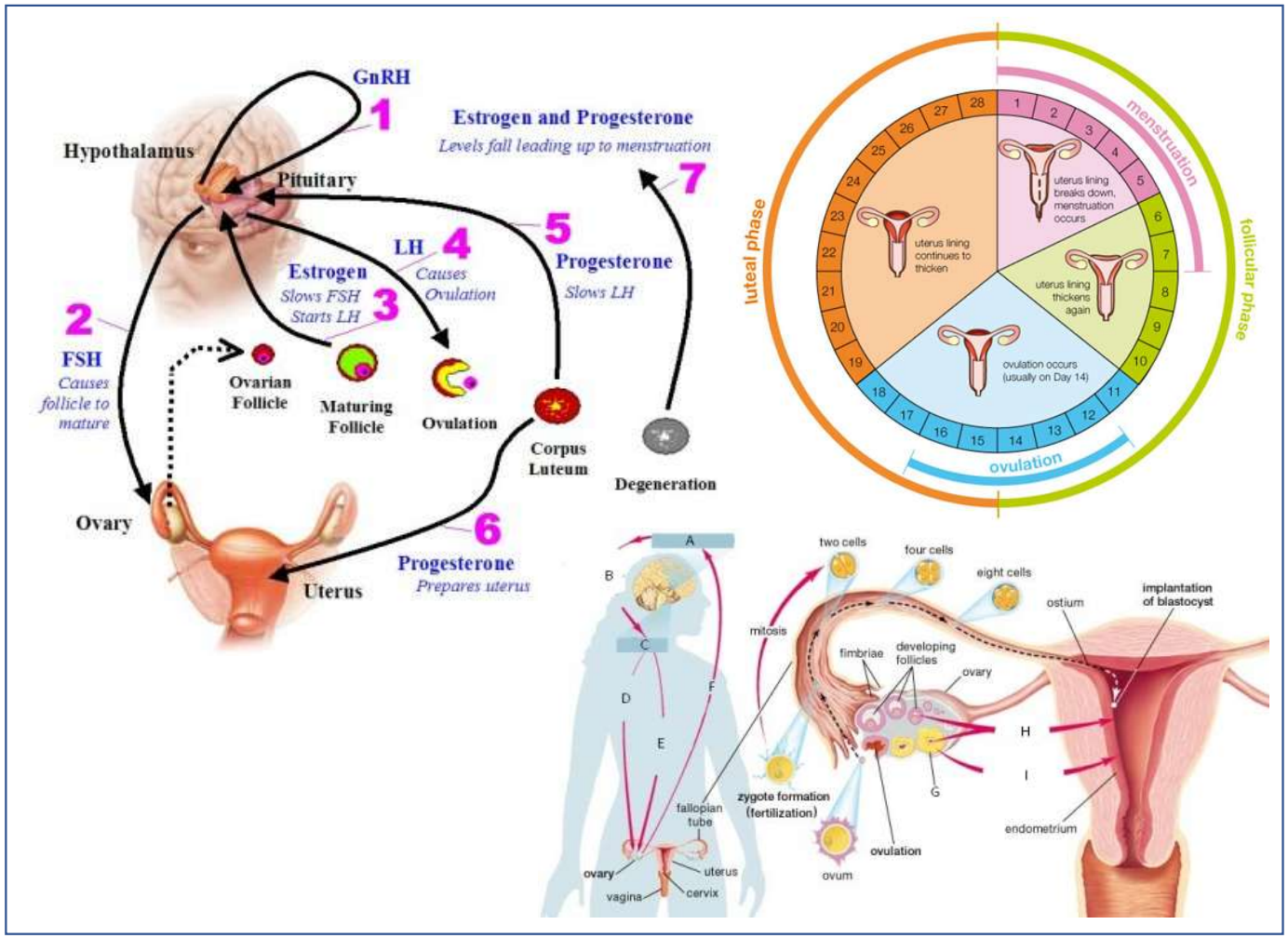
Cinsiyet Hormonları

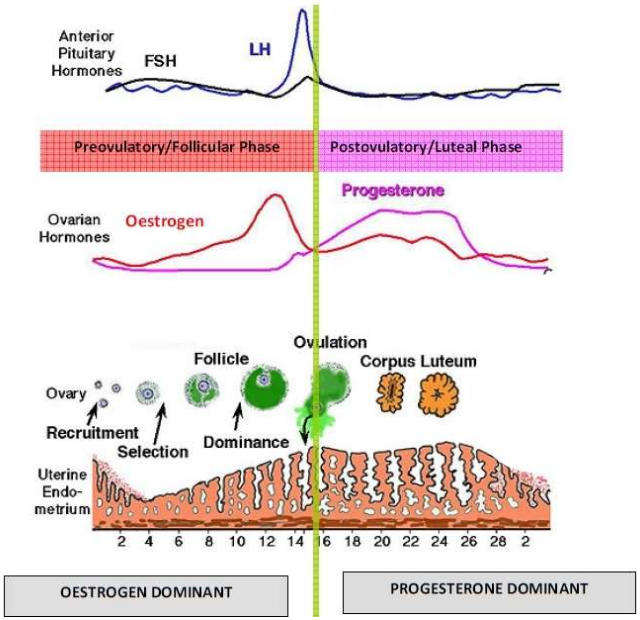
PROGESTERON

- Uterusta;

  Hamileliğe hazırlık (uterus düz kaslarını inhibe hareketi azaltır, T-lenfositleri inhibe ederek implantasyonu kolaylaştırır.)
- Serviks salgısının miktarını azaltıp viskozitesini artırır.
- Fallop tüpünün hareketliliğini düşürür.
- Solunumu stimüle eder.
- İnsülin salgısını artırır.
- Natriüretik etki
- Termojenik etki
- Yüksek dozda SSS depresyonu, sedasyon




GnRH
1
Hypothalamus
Pituitary
Estrogen and Progesterone
Levels fall leading up to menstruation
7
5
Progesterone
Slows LH
LH
4
Causes Ovulation
Estrogen
Slows FSH
Starts LH
3
2
FSH
Causes follicle to mature
Ovarian Follicle
Maturing Follicle
Ovulation
Corpus Luteum
Degeneration
Ovary
6
Progesterone
Prepares uterus
Uterus
luteal phase
follicular phase
menstruation
ovulation
uterus lining breaks down, menstruation occurs
uterus lining continues to thicken
uterus lining thickens again
ovulation occurs (usually on Day 14)
two cells
four cells
eight cells
mitosis
ostium
implantation of blastocyst
fimbriae
developing follicles
ovary
zygote formation (fertilization)
ovum
ovulation
endometrium
fallopian tube
uterus
cervix
vagina


Anterior Pituitary Hormones
FSH
LH
Preovulatory/Follicular Phase
Postovulatory/Luteal Phase
Ovarian Hormones
Oestrogen
Progesterone
Ovulation
Follicle
Corpus Luteum
Ovary
Recruitment
Selection
Dominance
Uterine Endo-metrium
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 2
OESTROGEN DOMINANT
PROGESTERONE DOMINANT

- Yetişkinlerde menstrüel siklusu düzenler.
- Fonksiyonel rahim kanamalarında
- Amenore
- Dismenore
- Olağan abortusta östrojenlerle birlikte
- Premenstrüel tansiyonda
- Kısırlık tedavisinde
- Östrojenlerle iyileşmeyen kronik sistik mastitte ve endometrium kanserinde
- Östrojenlerle birlikte oral kontraseptif olarak kullanılırlar.
- Ayrıca düşük tehlikesini önlemek amacıyla sık kullanılmalarına karşılık sakat bebek doğmasına veya ölü fetusun uterusta tutulmasına neden olduğu için sakıncalıdır.

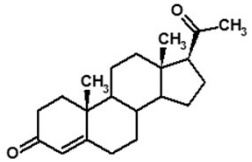
Progesteron Agonistleri

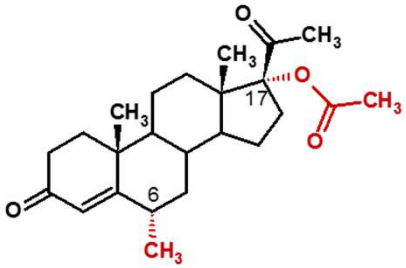
- Progesteronun oral aktivitesi düşüktür. Bu nedenle sentetik yolla oral aktivitesi yüksek bileşikler geliştirilmiştir.

Tipik Agonistler (17α-Asetoksi-P türevleri)	Atipik Agonistler (19-Nortestosteron türevleri)		4. Kuşak
B (6-CH_3 veya -Cl) ve D halkasında (17α-asetoksi) sübstitüsyon, **1. Kuşak** • Medroksiprogesteron asetat • Megestrol asetat • Hidroksiprogesteron kaproat • Klormadinon asetat	**2. Kuşak** • Etisteron • Noretindron • Linestrenol • Allilestrenol • Levonorgestrel	**3. Kuşak** • Dezogestrel • Norgestimat • Gestoden	• Dienogest • Drospirenon • Nestoron • Nomegesterol asetat • Trimegeston

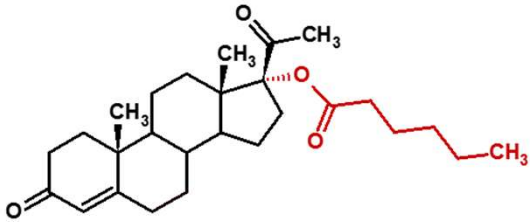
Progesteron Agonistleri

TİPİK AGONİSTLER (1. Kuşak)

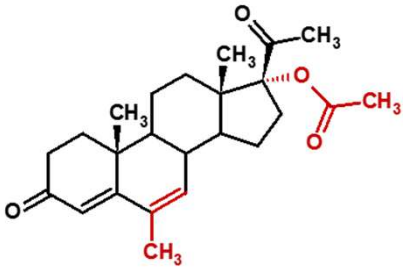




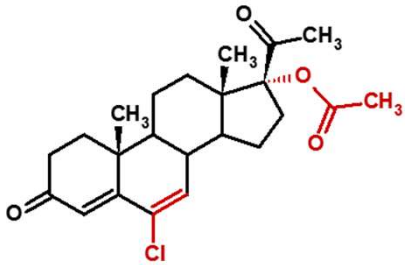
Medroksiprogesteron asetat
17α-Hidroksi-6α-metilpregn-4-en-3,20-dion asetat



Hidroksiprogesteron kaproat
17α-Hidroksipregn-4-en-3,20-dion hekzanoat



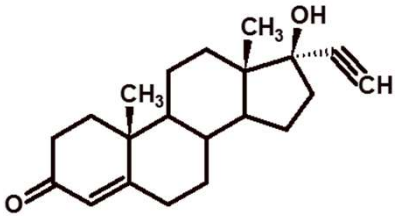
Megestrol asetat
17α-Hidroksi-6-metilpregn-4,6-dien-3,20-dion asetat



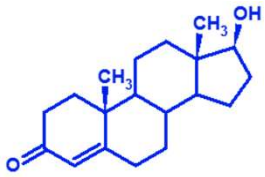
Klormadinon asetat
17α-Hidroksi-6-kloropregn-4,6-dien-3,20-dion asetat

Progesteron Agonistleri

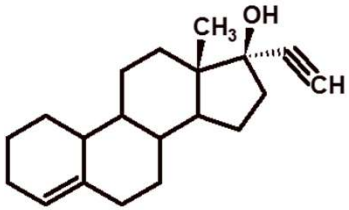
ATİPİK AGONİSTLER (2. Kuşak)



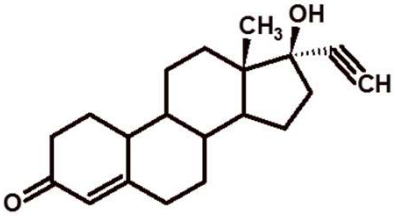
Etisteron
17α-Etinil-17β-hidroksiandrost-4-en-3-on



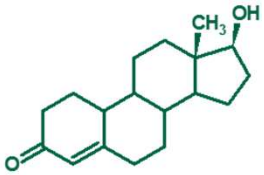
Testosteron



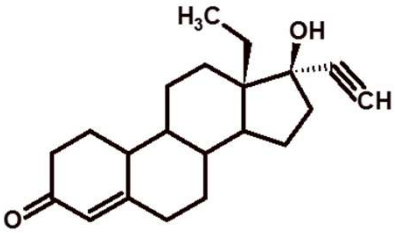
Linestrenol
17α-Etinil-17β-hidroksiöstr-4-en



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



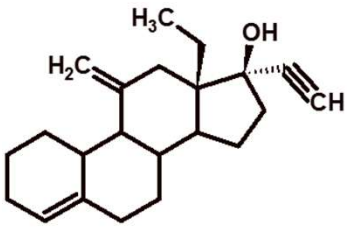
19-Nortestosteron



Norgestrel (Levonorgestrel)
17α-Etinil-13-etil-18,19-dinorandrost-4-en-17β-ol-3-on

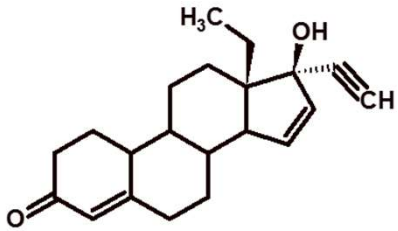
Progesteron Agonistleri

ATİPİK AGONİSTLER (3. Kuşak)



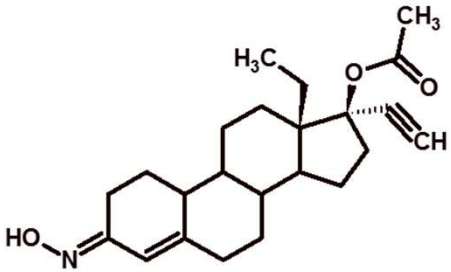
Dezogestrel

17α-Etinil-11-metilen-13-etil-18,19-dinorandrost-4-en-17β-ol



Gestoden

17α-Etinil-13-etil-18,19-dinorandrost-4,15-dien-17β-ol-3-on

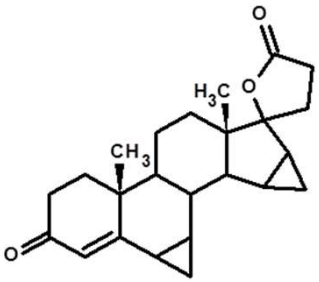


Norgestimat

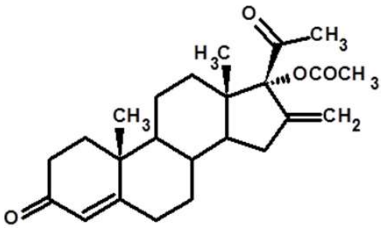
17α-Etinil-17β-hidroksi-3-hidroksiimino-13-etil-18,19-dinorandrost-4-en asetat

Progesteron Agonistleri

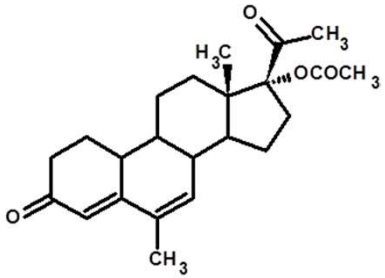
4. Kuşak



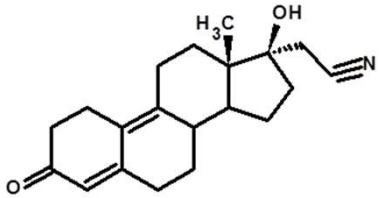
Drospirenon



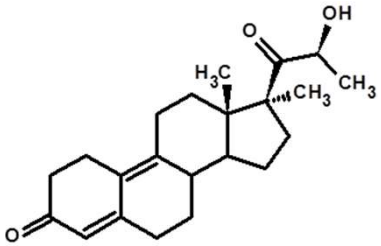
Nestoron



Nomegesterol asetat



Dienogest

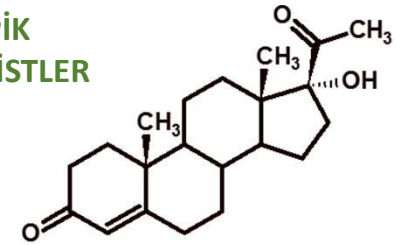


Trimegeston

Progesteron Agonistleri

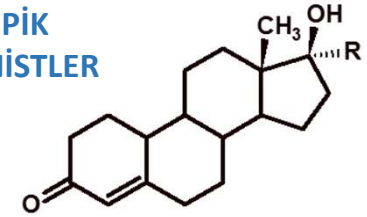
YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

TİPİK AGONİSTLER



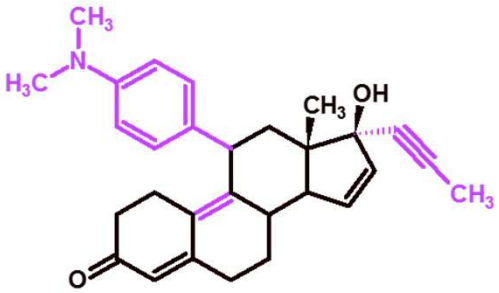
- 3-okzo, Δ^4, 17α-OH, 20-okzo ana yapı
- Δ^6, 6-CH_3, 6-Cl : Akt ↑
  - 6. konumun metabolik hidroksilasyonunu önler.
  - 3-okzo ve Δ^4 metabolik redüksiyonunu önler.
- 17α-OH → 17α-OR (ester, 7C'lu asite kadar)
  - Oral aktif ve etki süresi ↑

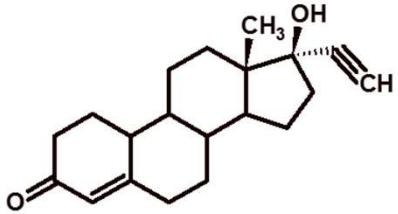
ATİPİK AGONİSTLER



- 3-okzo, Δ^4, 17β-OH, 20-okzo ana yapı
- 17α-R → R: Etinil —≡CH
  - D halkasını metabolizasyona karşı korur.
  - Oral aktivite kazandırır.
- 17β-OH → 17β-OR : Etki süresi ↑
- 19-nor: PR'e karşı afinite ↑
- 3-dezoksi: Androjenik etki ↓

Progesteron Antagonistleri



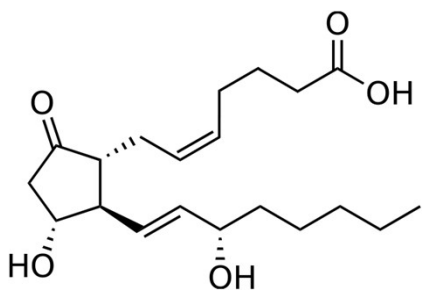
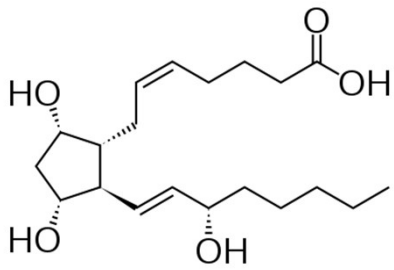


MİFEPRİSTON

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

- MS luteal döneminde uygulandığında endometriyum üzerindeki P etkisini bloke ederek menstrüasyonu başlatır (postkoital kontrasepsiyon)
- Gebeliğin ilk zamanlarında alınırsa abortus!
- MS luteal döneminde uygulandığında progesteronun endometriyum üzerindeki etkisini bloke ederek döllenmiş ovumun uterusa yerleşmesini önler, menstürasyonu başlatır (postkoital kontrasepsiyon)
- Gebeliğin başlangıcında verildiğinde ise abortus meydana gelir. Bu nedenle abortifasiyan olarak kullanılmaktadır. Oral yoldan 4 gün verilir.
- Kullanılmaya başlandıktan 3-7 gün sonra abortus gerçekleşir.
- Yan etkilerinin az olmasından dolayı prostaglandinlerden daha avantajlı gibi görülmektedir.
- Gebeliğin son dönemlerinde PGler kullanılır. Serviksi yumuşatıp, uterusta kasılmaları artırırlar.

Prostaglandinler

Tıbbi abortus amacı ile kullanılan prostaglandin bileşikleri;

- **Prostaglandin E_2** (Dinoproston) Suppozituvar halinde intravajinal yoldan
- **Prostaglandin $F_{2\alpha}$** (Dinoprost) Amniyotik sıvı içine enjeksiyon suretiyle