

STEROİTLER

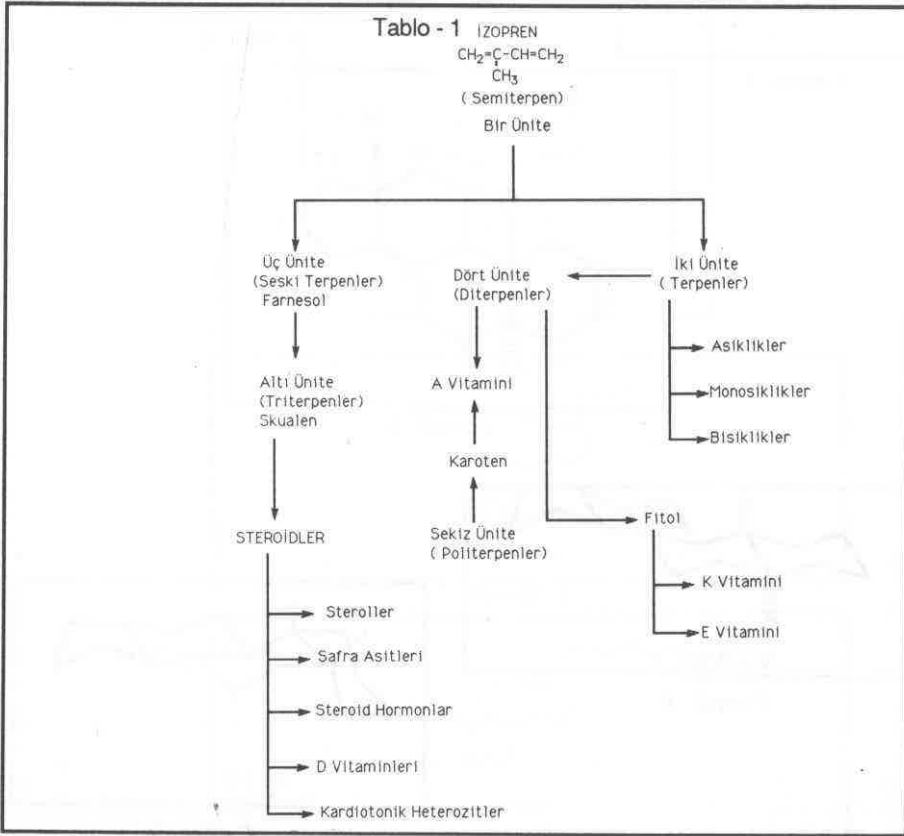
Prof. Dr. Ningur NOYANALPAN*

GENEL BİLGİ

Bu bölümde steroit ilaçlar hakkında bazı kısa hatırlatmalar yapılacaktır. Konu öğrencilik sırasında alınan bilgilerin kısa hatırlatmasından sonra günümüzde piyasada bulunan ilaçların daha iyi anlaşılmasına yönelik biçimde ele alınacak özellikle yapı ile aktivite arasında bağıntı kurabilmeğe yönelik bilgiler işlenecektir.

Steroit molekülleri canlılar dünyasının hem bitkiler kesimi hem de hayvanlar kesimi tarafından üretilir. Bunlardan hayvanlar kesiminin ürettiği yapılar, bir süre, başlangıç bileşikler olarak kullanılmışsa da günümüzde bu önemini tamamen yitirmiştir. Hayvanlar toplumunun ürettiği moleküller ve bunların üretiliş yolları başka analimler dallarının inceleme konusudur. Farmasötik kimya bu bağlamda yalnız bazı steroit moleküllerinin üretim yolunu değiştiren ilaçlar için konu ile ilgilidir.

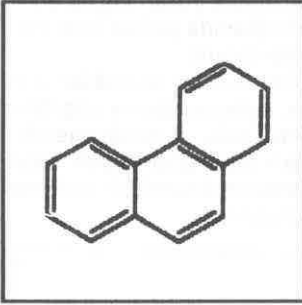
Bitki toplumunun ürettiği steroit yapılar daha sonra kullanım alanı buldukları için öncelikle ele alınır. Bu durumda başlangıç bileşiği olarak kullanacağımız yapıların hangi şema içinde üretildiğini ve bağlantılarını görmek üzere Tablo - 1 incelenmelidir, Tablo - 1 de steroit moleküllerinin en küçük yapı taşları olan izoprenden nasıl oluştuğu verilmiştir. İlaç olarak kullanılan steroit moleküllerinin önemli bir kısmının üretiminde tabloda STEROLLER olarak verilen bileşikler kullanılır.



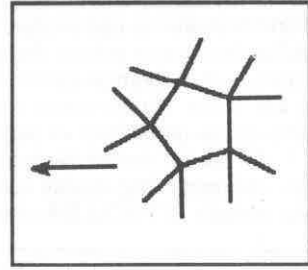
* Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

YAPILARI :

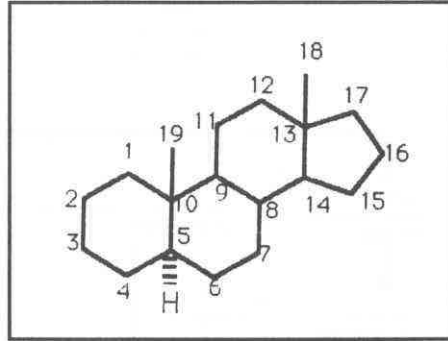
Steroid molekülü temel olarak fenantren molekülünün (Formül - 1) tümüyle hidrojen olması ve bir siklopentan halkası (Formül - 2) ile bağlanmasından oluşmuştur. (Formül - 3). Bu oluşum hemen her zaman B-C-D halkaları arasında değişmez bir bağlantı biçimi gösteriyorken A-B halkaları iki değişik biçimde bağlanabilir. Bunlar Formül - 4 de gösterildiği gibi 5 ve 10 nolu konumlara bağlı grupların ters yönde olduğu "normal" yapı (Formül - 5) ile bu grupların aynı yönde olduğu "allo" yapılarıdır. Doğal hormonlarda genel olarak normal yapıya rastlanır. Normal yapıda 5 nolu konuma bağlı hidrojen alfa durumundadır, molekül düzleminin alt tarafına doğru yönelmiştir. Allo yapısında ise beta durumundadır, molekülün üst tarafına yönelmiştir.



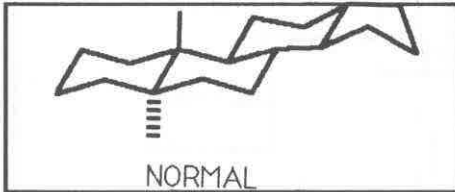
Formül - 1



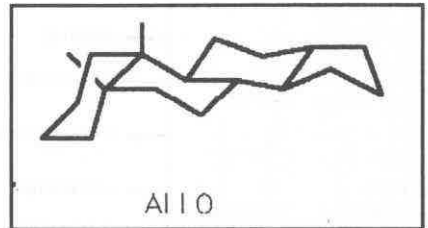
Formül - 2



Formül - 3

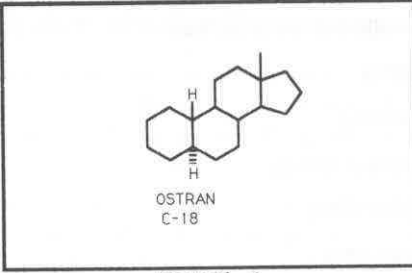


Formül - 4

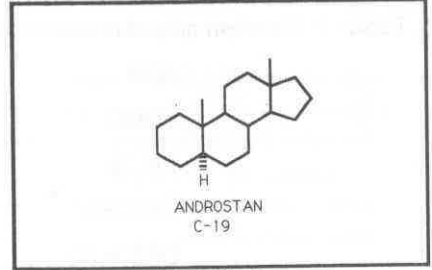


Formül - 5

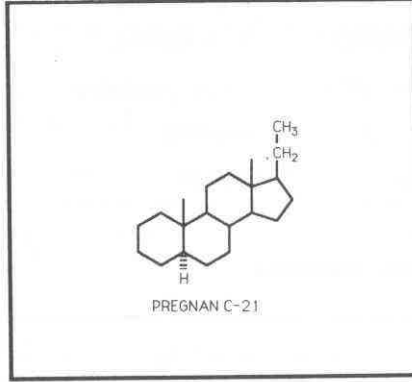
Steroid hormonlar olarak adlandırılan grupta 5 ana yapı yer alır. Bunlar 18 karbon içeren ve dişi hormonlarını oluşturan östran (For. 6), 19 karbon içeren ve erkek hormonlarını oluşturan Androstan (For.7), 21 karbon içeren ve hem projestatif hormonları hem de böbrek üstü bezi hormonları, kortikosteroidleri oluşturan Pregnan, (For. 8), 24 karbon içeren ve safra asitlerini oluşturan Kolan, (For.9), 27 karbon içeren ve kolesterolü oluşturan Kolestan, (For. 10) yapılarıdır. Bunlar arasında kolan ve kolestanın ilaç olarak hazırlanması gerekmediğinden eldelerine yönelik herhangi bir çaba anlatılmayacaktır.



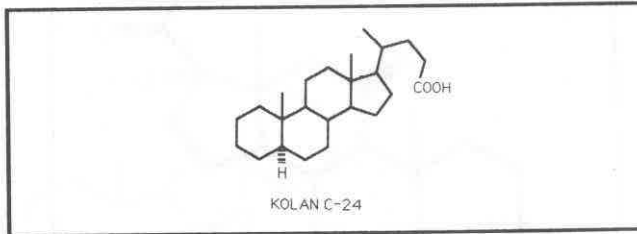
Formül - 6



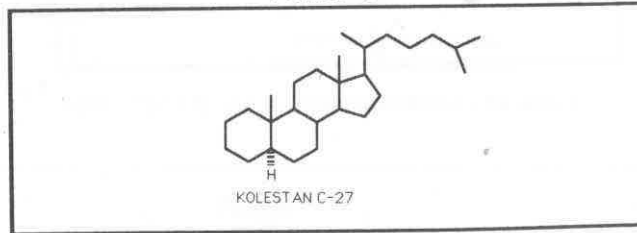
Formül - 7



Formül - 8



Formül - 9



Formül - 10

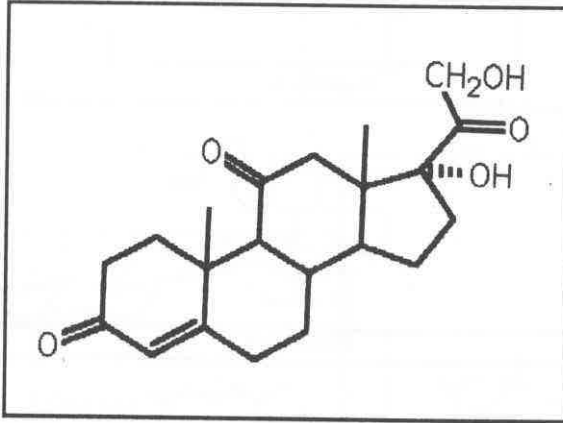
ADLANDIRMA

Steroid kimyası genel organik kimya içinde kendine özgü bir alt bölüm oluşturur. Her ne kadar adlandırmalar genel kurallara göre yapılırsa da bazı uygulamaların örnek olarak görülmesi yararlıdır. Tablo - 2 de steroidlerin genel adlandırması ile bir örnek sunulmuştur.

Tablo - 2 Steroitleri adlandırmada kullanılan kısaltmalar ve anlamları

NOR	:	Daraltılmış
HOMO	:	Genişletilmiş
DELTA	:	doymamışlık varlığı
DEZOKSİ	:	- OH çıkartılmış
DEZOKSO	:	= O çıkartılmış
DEHİDRO	:	H çıkartılmış
DİHİDRO	:	2 - H katılmış
ANHİDRO	:	bir su çıkartılmış
SEKO	:	kesilmiş
İZO	:	izomer

Örnek : KORTIZON'un okunuşu



16 alfa, 21 - Dihidroksipregn - 4 en - 3,11,20 - trion

BÖBREK ÜSTÜ BEZİ HORMONLARI

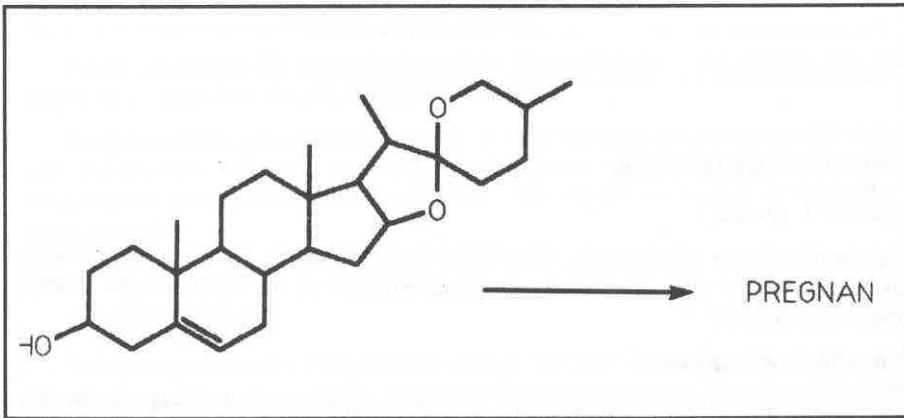
(KORTİKOSTEROİTLER)

Böbrek üstü bezi hormonları olarak da tanınan kortikosteroidlerin biyokimyasal yapım yolları şu andaki konumuzun dışında kalmaktadır. Asetilkoenzim-A dan başlayan bu sentez şeması herhangi bir biyokimya ders kitabında bulunabilir. Burada, ilaç olarak kullanılan moleküllerin elde edilişi ele alınacaktır.

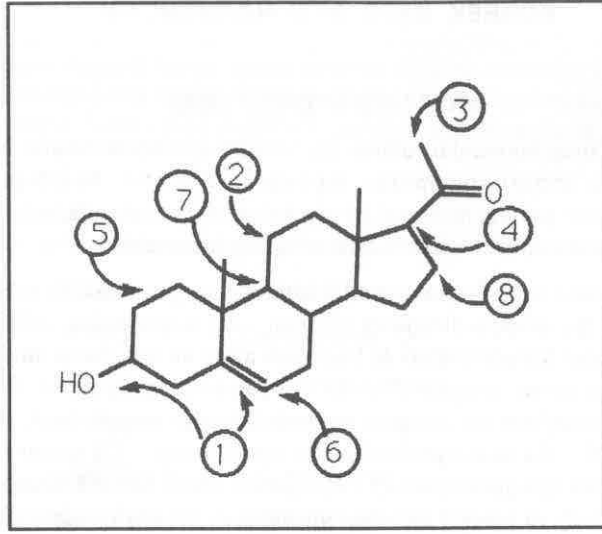
Kortikosteroidlerin temel yapısı olan 19 karbonlu pregnan iskeleti bitkisel kaynaklardan kazanılır. Bu amaçla diosgenol (Formül - 11) başta olmak üzere bu iskeleti içeren sapogenoller asitanhidritleri ile başlayan alkali ve oksidanla devam eden bir seri reaksiyondan sonra pregnan (Formül - 8) yapısına dönüştürülür. Bu yapıda 1-7 numaraları ile gösterilen konumlarda sentetik işlemler uygulanarak kortikosteroid türevleri elde edilir. Bu reaksiyonlardan bazıları (Formül - 12) temel kortikosteroid yapısını elde etmek için gerekliken (1 - 4) diğerleri ancak sentetik türevlerde görülen fonksiyonlardır (5-8) ve selektif aktiviteyi yükseltmek amacıyla oluşturulurlar. Tablo-3 de doğal hormon olan kortizon ile aktivitesi geliştirilmiş olan diğer moleküllerin etki karşılaştırılması verilmektedir. Karşılaştırma antiinflamatuvar etki yönünden yapılmıştır. Görüldüğü gibi yüksek etkinlik gösteren moleküller 5-8 ile gösterilen reaksiyonların uygulanmamış olduğu moleküllerdir.

Kortikosteroidlerin doğal yapısında bulunan fonksiyonlar ile daha sonradan etki geliştirmek amacıyla eklenenlerin moleküle hangi özellikleri kazandırdığı uzun araştırmaların konusu olmuştur. Bu araştırmaların sonucu olarak söz konusu grupların hangi etkileri modifiye ettiği önemli ölçüde aydınlanmıştır. Aşağıda bir liste biçiminde bunlar verilmektedir.

BÖBREK ÜSTÜ BEZİ HORMONLARI (KORTİKOSTEROİDLER)



Formül 11



Formül 12

Tablo - 3

KORTİKOSTEROİDLERİN ETKİ KARŞILAŞTIRMASI

Kortizon	1
Prednizon	5
Prednizolon	7
6 α - metilprednizolon	10
Triamsinolon	13
6 α - metilprednizolon	16
Parametazon	17
Deksametazon	35

TEMEL ÖZELLİKLER

delta 1 grubu :

antiemflamatuar etki yükselir. Mineralokortikoid etki düşer. Bu grup seçici olarak glukokortikoid etkiyi yükseltir. Örnek : Deltahidro Kortizon ya da Prednizon, bu madde dahilen kullanılabilir.

6 alfa metil grubu :

Bileşiğe karşı tolerans yükselir yanı sıra mineralokortikoid etki düşer. Bu madde daha ziyade glukokortikoid olarak kullanılır. Örnek : Medrol, Depo - Medrol, dahilen kullanılabilir.

6 okso floro grubu :

özellikle antiemflamatuar etkiyi yükseltir.

11 osko grubu :

glukokortikoit aktiviteyi arttırmaktadır. Bunun olmadığı 11 dezoksi türevlerinde hemen hemen tek etki su ve tuz metabolizmasına etkiyen mineralokortikoit etkidir.

9 alfa flor grubu :

Bu grup da özellikle antiemflamatuar etkiyi yükseltir.

16 alfa metil :

tuz tutuculuğunu azaltır. Dolayısıyla mineralokortikoit etkisi daha azalmıştır. Bu türevler için verilen ve kortizon ile karşılaştırma şeklinde olan değerler daha çok antiemflamatuar yöndendir. Çünkü mineralokortikoit etkisi hemen hemen hiç kalmamış gibidir.

16 alfa hidroksil grubu sodyum itrah ettirir, beraberinde suyu da artırır bu nedenle sadece glukokortikoit etki yükselmiş olur. Buna göre 16 alfa hidroksi grubu taşıyan bileşiklerin örneğin böbreküstü bezleri yetersizliklerinde kullanılması doğru olmaz.

16 asetonid :

özellikle bu grupların sterik bir engel oluşturması 20 numaralı konuma ulaşımı zorlaştırır bunun sonucu olarak da etkide yükselme görülür.

18 aldehid grubu :

Bu grubun girişi molekülü hemen hemen tümüyle mineralokortikot şekline dönüştürür.

Yukarıdaki listede her fonksiyonun etkiyi hangi yönde modifiye ettiği görülmektedir. Buna göre bir steroid molekülünün yapısı bilindikten sonra etkisi hakkında görüş oluşturmak mümkündür. Kortikosteroidlerde belli başlı amaç antiemflamatuar etkiyi mümkün olduğu kadar yükseltmek bu arada su tutucu etki ile örneklenen mineralokortikoit etkiyi düşürmektir.

Halen ülkemizde 25 kadar kortikosteroid türevi bileşikten hazırlanmış 125 kadar çeşitli farmasötik formda preparat bulunmaktadır.

Kortikosteroidler arasında yer alan ve mineralokortikoit etkiye sahip olan aldosteron benzerleri üzerinde yapılan türevlendirme çalışmaları antiemflamatuar bileşiklerde olduğu kadar fazla değildir. Aldosteron ve bunun inhibitörleri en tanınanlarıdır.

ANDROGENLER

Temel yapı Formül - 7 de görülen yapıdır. Bu yapı ile androjenik etkiyi modifiye etmek için yapılan çalışmalar bir başka etki ile sonuçlanmıştır. Temel olarak androjenik olarak kullanılacak moleküller testosteron türevidir.

ANABOLİZANLAR

Androjenik etkinin oral yoldan sağlanabilmesi amacıyla yapılan çalışmalar sırasında rastlantı olarak başka etki gösteren bileşikler ele geçmiştir. Değişen miktarda androjenik etkinin yanında bileşikler anabolik etki gösterirler ve kadınlarda da kullanılabilirler. Bu etkinin ortaya çıkışı molekülün oral aktivite göstermesini sağlamak amacıyla 17 nolu konuma metil grubu sokulması yoluyla olmuştur. Metil grubu molekülü progesteratif etkiye ulaştıramamış ama androjenik etkiyi azaltmıştır. Ülkemizde halen çeşitli moleküllerin türevi olarak 20 kadar anabolizan preparat bulunmaktadır.

ÖSTROJENLER

Östrojenler dişi hormonlardır. Temel yapı Formül - 6 da görülen östrandır, östradiol ise insandaki normal hormondur. Çok sayıda ester türevleri bilinmektedir. Etki süreleri ve etkinlikleri değişmektedir. Bu hormonun oral yoldan kullanılamaması araştırma nedenlerinden birini oluşturmuştur. Oral yoldan aktivite gösteren türevler biri dışında steroid ana yapısını taşımazlar fakat uzayda steroid yapısını taklit ederler. Bu moleküller stilbestrol türevleridir ve oral yoldan etki gösterirler. Steroid yapısı taşıdığı halde oral yoldan aktivite gösteren türev ise etini östradioldür. Bu molekülde 17 nolu konumda bir etinil grubu bulunmaktadır. Bu grup molekülün oral yoldan aktivite göstermesini sağlar.

PROGESTATİFLER

Organizmanın salgıladığı steroid yapısına sahip hormonlardan birisi de progesterondur. Hamilelik durumunda salgılanan bu hormon özellikle kontraseptif preparatların yapımı için önemlidir.

Organizmanın normal progesteratif hormonu olan progesteron oral yoldan aktivite göstermez. Oral kontraseptiflerde ise östrojenik hormonun yanı sıra bir de mutlaka progesteratif etki gösteren molekül bulunmalıdır. Oral yoldan etkili olan progesteratifler sentetik yoldan geliştirilmiş olan moleküllerdir. Bu etki 17 nolu konumun özellikle etil grubu taşıması ile oluşturulur. Bu grup yanında yanında oksijenli bir başka gruba da sıklıkla rastlanmaktadır.