



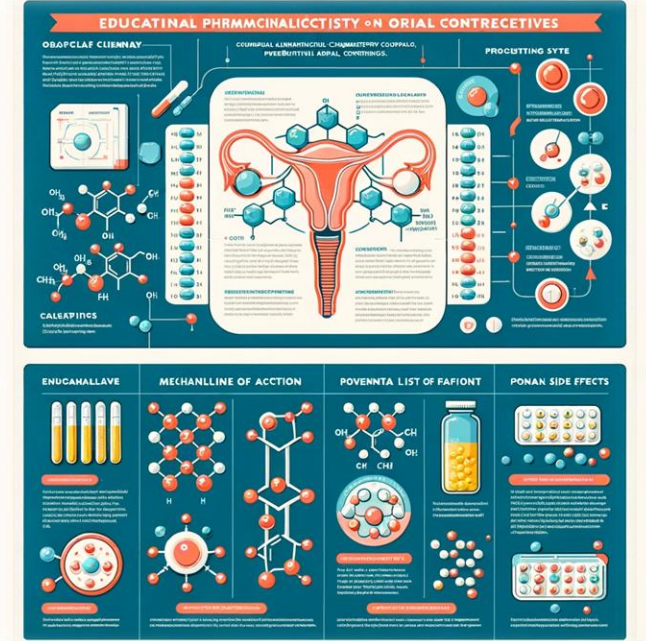
Oral Kontraseptifler

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

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Ab.D.

Kontrasepsiyon

- Araçlar
- İlaçlar
 - Oral kontraseptif ilaçlar, etken madde olarak oral yoldan kullanıma uygun östrojen ve progestajen hormon içerirler.
 - Etkilerini hipotalamus üzerinde göstererek, ovülasyonu inhibe ederler.
 - En etkin korunma yöntemidir. (Riski % 0.6-2)
- Kullanım sırasında yan etki olarak
 - Bulantı, kusma, menstrüel bozukluklar, baş ağrısı, lipido azalması, kilo alma, karaciğer fonksiyonlarında yavaşlama gibi etkiler görülebilir.
 - Miyokard enfarktüsü, bazı vasküler bozukluklar, hipertansiyon, karbonhidrat metabolizması bozukluğu, hepatik adenoma ve meme kanseri gibi daha ciddi sorunlara da sebep olabilecekleri bildirilmektedir.



ORAL KONTRASEPTİFLER

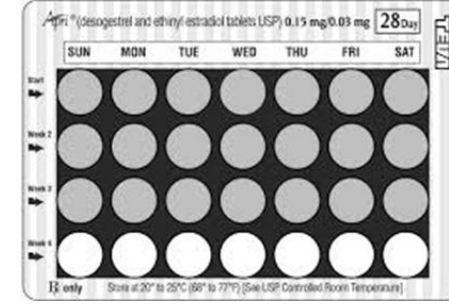
Oral kontraseptifler, uygulanış biçimine göre:

- Kombinasyon tablet uygulaması
- Minik tablet (sadece progestajen) uygulaması
- Ayda/haftada bir tablet uygulaması
- Post-koital kontrasepsiyon



ORAL KONTRASEPTİFLER

KOMBİNASYON TABLET UYGULAMASI



- Menstrüel siklus sürecinde devamlı olarak östrojen ve progestajen içeren tabletler alınır.
- Uygulamada genellikle 21 tablet kullanılır, 7 gün ara verilir. İlk ilaç alımına menstrüel siklusun 5. gününden itibaren başlanır.
- Bazı preparatlar 28 tablet içerir. Bu tabletlerden 21 tanesi kontraseptif, 7 tanesi ise plasebodur. Plasebo tabletler, hormon sistemi için inert bir madde olan ferro fumarat taşırlar. 28 tabletlik preparatlar, menstrüasyon dönemi de dahil olmak üzere devamlı kullanılırlar.

ORAL KONTRASEPTİFLER

KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİFLER (KOK)

Ö

- Mestranol
- Etinil östradiol

P

- Etinodiol diasetat
- Noretindron
- Noretindron asetat
- Norgestrel
- Medroksiprogesteron asetat
- Levonorgestrel
- Dezogestrel
- Gestoden
- Norgestimat
- Dienogest
- Drospirenon
- Nestoron
- Nomegesterol asetat
- Trimegeston

Yapıya göre	Gelişim-kullanım sıralamasına göre			
	Birinci kuşak	İkinci kuşak	Üçüncü kuşak	Dördüncü kuşak
Estranlar	Etinodiol diasetat Noretindron Noretindron asetat			Dienogest Drospirenon Nestoron Nomegesterol asetat Trimegeston
Gonanlar	Norgestrel	Levonorgestrel	Desogestrel Gestoden Norgestimat	
Pregnanlar	Medroksiprogesteron asetat			

Yeni progesteronların androjenik aktiviteleri daha düşüktür ve etinil östradiolle birlikte kullanımda östrojen dominant bir etki saptanır.



Tabletlerin içeriklerine göre;

- **Monofazik tabletler:** Her tablet belli ve sabit miktarda östrojen ve progestajen içerir.
- **Bifazik tabletler:** Bütün tabletlerde östrojen dozu sabit, progestajen ise ilk 10 tablette daha az, son 11 tablette ise daha yüksek dozdadır.
- **Trifazik tabletler:** Östrojen dozu sabittir, progestajen dozu ise ilk hafta kullanılan tabletlerde düşük, 2.hafta kullanılan tabletlerde daha yüksek, son hafta kullanılanda ise en yüksek düzeydedir. Trifazik tablet uygulamasında bazen östrojen dozu da giderek yükselecek şekilde değiştirilir.

ORAL KONTRASEPTİFLER

KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİFLER (KOK)

- KOK'ler primer olarak gonadotropin salınımını baskırlar; böylece folikül olgunlaşması, preovulatuvar LH artışı ve ovülasyon engellenir.
- Ek olarak sentetik servikal mukusu, tubuler fonksiyonu ve endometriyumu da etkilerler. Servikal mukusun vizkozlaşmasıyla sperm transportunu bloke eder, fallop kanallarının sekresyon ve peristaltizmini etkileyerek ovum ve sperm transportunu güçleştirir ve endometriyal atrofi ile implantasyonu engellerler.

ORAL KONTRASEPTİFLER

KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİFLER (KOK)

KOK'lerin kontrasepsiyon dışındaki yararları

- Siklus regülasyonu
- Menstrüel kan kaybında, polimenore ve menorajide azalma
- Dismenorede azalma
- Premenstrüel sendromda azalma
- Menstrüel migrenin engellenmesi
- Kemik mineral yoğunluğunda artış
- Over tümör ve kistlerinin insidansında azalma
- Over ve endometriyum kanseri riskinde azalma
- Akne ve hirsutizmde azalma (anti-androjenik özellikli preparatlarda)
- Miyoma uteri gelişme riskinde ve miyoma uteriye bağlı kanamada azalma
- Benign meme hastalığı riskinde azalma olasılığı
- Kolorektal kanser riskinde azalma olasılığı

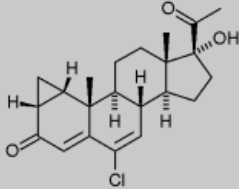
Yedi gün ara verilen (21+7) KOK alınması unutulduğunda;

Bir hap unutulursa 24 saat içinde hemen bir tablet alınarak uygulamaya önerilen şekilde devam edilir.

Birden fazla hap unutulursa:

- İlk hafta: Unutulan son hap hemen alınarak uygulamaya önerilen şekilde devam edilir (aynı günde 2 KOK alınabilir), sonraki 7 gün süreyle ek kontraseptif yöntem uygulanır, son 5 gün içinde korunmasız cinsel ilişki söz konusu ise acil kontrasepsiyon yapılır.
- İkinci veya üçüncü hafta: 3'ten az hap unutulduysa: Unutulan son hap hemen alınarak uygulamaya önerilen şekilde devam edilir (aynı günde 2 KOK alınabilir), sonraki pakete başlarken ara verilmez.
- En az 3 hap unutulduysa: Unutulan son hap hemen alınarak uygulamaya önerilen şekilde devam edilir (aynı günde 2 KOK alınabilir) sonraki pakete başlarken ara verilmez, 7 gün süreyle ek kontraseptif yöntem uygulanır ve son 5 gün içinde korunmasız cinsel ilişki söz konusu ise acil kontrasepsiyon yapılır.



Microgynon Miranova Jerbera Triquilar	Levonorgestrel + Etilin östradiol
Ginera Reginon	Gestoden + Etilin östradiol
Diane-35 Gynelle Elleacnelle	 Siproteron + Etilin östradiol
Myralon Desolett	Dezogestrel + Etilin östradiol
Yasmin Yazz	Drospirenon + Etilin östradiol

ORAL KONTRASEPTİFLER

ARDIŞIK TABLETLER

Bu tabletlerin ilk 14-16 tanesi sadece östrojen, son kullanılan 5-6 tanesi ise östrojen ve progestajen karışımı içerir.



ORAL KONTRASEPTİFLER

MİNİ TABLETLER (POP)

- Progesterone Only Pills (POP)
- Sadece sentetik progesteron içeren ve sürekli kullanım gerektiren oral kontraseptifler
- Sentetik progesteron miktarı KOK'lerden düşük
- Etkinlikleri KOK'lere benzer düzeydedir, ancak günün aynı saatinde düzenli kullanım çok önemlidir, saat gecikmelerinde etkinlikleri azalır.
- Temel etki mekanizmaları servikal mukusun kalınlaşmasıyla sperm canlılığının ve geçişinin engellenmesidir.
- Cerazette (Dezogestrel 75 µg / 28 tablet)



ORAL KONTRASEPTİFLER

MİNİ TABLETLER (POP)



Mini tablet alınması unutulduğunda;

- 3 saatten kısa süreyle unutulmuşsa hemen alınması ve daha sonra uygulamaya önerilen şekilde devam edilmesi gerekir (gerekirse günde 2 mini tablet alınır).
- 3 saatten uzun bir süreyle gecikmişse sonraki 48 saat boyunca ek bir kontraseptif yöntem uygulanmalıdır.
- İki veya daha fazla mini tablet alınması unutulduysa 2 gün süreyle günde 2 tane alınmalı ve 48 saat süreyle ek bir kontraseptif yöntem uygulanmalıdır. Gerek varsa acil kontrasepsiyon yapılmalıdır.

ORAL KONTRASEPTİFLER

AYDA/HAFTADA BİR TABLET

- Üzerinde yoğun çalışmalar yapılan bir uygulamadır.
- Östradiol 3-siklopentil eter ve noretindron asetat 3-siklopentil enol eter içeren tabletlerden her ay bir tane almak suretiyle, ikinci aydan itibaren güvenli bir kontrasepsiyon olduğu bildirilmektedir.

ORAL KONTRASEPTİFLER

POST-KOİTAL KONTRASEPTİFLER



- Ertesi gün hapi
- Korunmasız veya kontrasepsiyonun başarısız olduğu bir cinsel ilişkiden sonra, gebelik başlamadan uygulanan kontrasepsiyon yöntemidir.
- KOK'lerin veya mini tabletlerin yüksek dozla uygulanmasıyla gerçekleştirilebilir. Ayrıca acil kontrasepsiyon için geliştirilmiş preparatlar da bulunmaktadır.
- Genelde kullanılan protokoller;
 - tek doz 1.5 mg levonorgestrel
 - 12 saat arayla kullanan 0.75 mg'lık 2 doz levonorgestrel
 - 12 saat arayla kullanan 2 doz 100 µg etinil östradiol ve 0.5 mg levonorgestrel kombinasyonudur.

ORAL KONTRASEPTİFLER

POST-KOİTAL KONTRASEPTİFLER



- Etki mekanizması siklusun hangi döneminde kullanıldığına bağlı olarak ovülasyonu veya fertilizasyonu veya implantasyonu önlemesidir.
- Doğru kullanıldıklarında etkinlikleri %98'dir.
- Norlevo (Levonorgestrel 750 µg/2 tablet veya 1.5mg/1 tablet)

ADET GECİKTİRİCİ



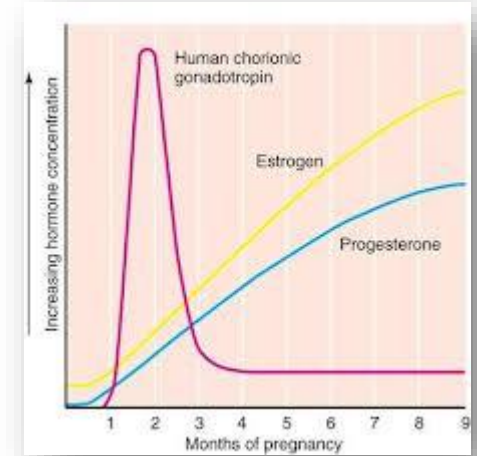
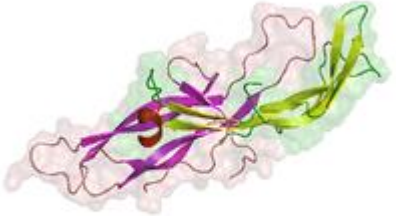
- Primolut-N tablet
- Adetin öne alınması veya ertelenmesi, amenore, premenstrüel sendrom, endometriyoz, disfonksiyonel kanama
- Aylık menstrüel kanama Primolut-N kullanılarak ertelenebilir. Ancak bu yöntem, tedavi siklusu boyunca gebelik riski olmayan kullanıcılarla kısıtlı olmalıdır.
- Beklenen kanamadan yaklaşık 3 gün önce başlanarak, günde 2-3 kez 1 tablet Primolut-N 10-14 günden fazla olmamak şartıyla alınır. Kanama, tedavinin kesilmesini takiben 2-3 gün sonra başlar.

GEBELİK TESTLERİ

Gebelik rahim içinde (dış gebelik durumunda tüplerde veya karın boşluğu gibi bir yerde) yerleştiği andan itibaren trofoblast hücreleri tarafından hCG (Human chorionic gonadotropin) adı verilen bir hormon salgılanmaya başlanır.

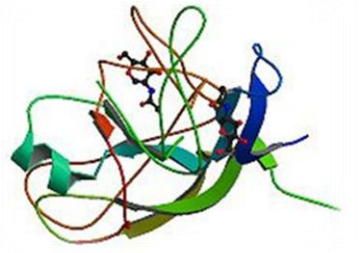


Normalde kanda ve idrarda eser miktarda bulunan bu hormonun arttığının çeşitli testlerle gösterilmesi (hCG salgılayan tümörlerin olduğu çok ender durumlar hariç) vücutta bir gebelik olduğunun kesin kanıtıdır.



GEBELİK TESTLERİ

hCG (Human Chorionic Gonadotropin)



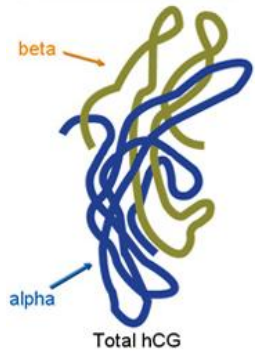
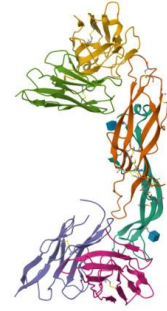
Yumurta hücresi sperm tarafından döllendikten sonra hücreler hızla bölünerek çoğalmaya başlarlar. Geçen zaman içinde hücre sayısı artıp embriyo büyüdükçe hücreler de farklılaşmaya başlarlar. Bu hücrelerden bir kısmı plasentayı oluşturmak üzere değişime uğrarken diğerleri bebeği oluşturur.

Plasentayı oluşturan hücreler embriyonun rahime tutunduğu günlere denk gelen dönemde kadın vücudunun belki de ilk kez tanıştığı bir hormonu üretmeye başlarlar. Bu hormonun adı **human chorionic gonadotropin (hCG)** veya bilinen adı ile gebelik hormonudur.

GEBELİK TESTLERİ

hCG (Human Chorionic Gonadotropin)

- Heterodimer yapı → alfa ve beta alt ünite
- Daha küçük olan alfa alt ünitesi LH, FSH, TSH ile aynı yapıda
- Beta alt ünitesi, hCG'yi diğer hormonlardan ayıran ve ona biyolojik özelliklerini veren
- Hamilelik için kandaki serbest β -hCG düzeyleri ölçülmektedir.
- hCG'nin temel görevi plasenta tam anlamıyla fonksiyonel hale gelip hormon üretimine başlayana kadar yumurtalıklardan progesteron hormonu üretiminin devamını sağlamaktır. Ayrıca erkek bebekte testis gelişimini ve erkeklik hormonu yapımını uyarır.



Total hCG



Free Beta hCG

GEBELİK TESTLERİ

İDRAR TESTLERİ

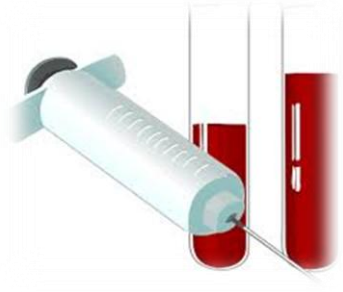
- Kanda β -hCG belli bir seviyeye ulaştığında idrarda çıkmaya başlar ve gebeliğin ilerlemesiyle idrardaki seviye artar.
- İdrarla yapılan gebelik testlerinin esası β -hCG **varlığının veya yokluğunun** saptanmasına dayanır.
- Çeşitli testlerin hassasiyeti arasındaki farklılıklar idrardaki seviyeyi tanıyıp tanıyamamalarına bağlıdır.



GEBELİK TESTLERİ

KAN TESTİ

- İdrar testleri β -hCG'nin varlığını veya yokluğunu saptayabilirken kan testleri β -hCG'nin kandaki **seviyesini** saptarlar.
- Hormon salgısının başladığı en erken dönemlerde, henüz adet gecikmesi bile olmadan gebeliğin tanısı konabilir veya gebelik oluşmadığı yönünde kesin karar verilebilir.



İlaç olarak hCG

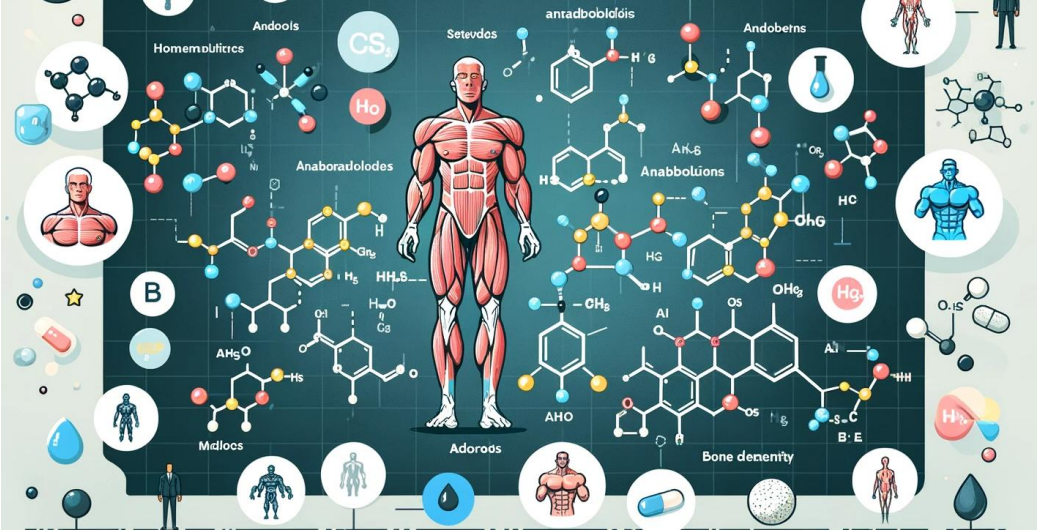


- Hamile kadınların idrarından elde edilen hCG hormonu bazı durumlarda ilaç olarak da kullanılmaktadır.
- hCG'nin en önemli kullanım alanı infertilite tedavisinde yumurtlamanın uyarılması sırasında son olgunlaşmanın ve yumurtlamanın gerçekleşmesi amacıyla verilmesidir.
- Halk arasında çatlatma iğnesi olarak da bilinir.
- Bunun yanısıra yine infertilite tedavilerinde bazı hastalarda embryo transferi ya da aşılamaı takiben korpus luteumu desteklemek amacıyla da uygulanabilir.
- İlk defa, hamilelik sonrasında fazla kiloya sahip olan kadınlarda kullanılmış ve başarı elde edilmiştir. hCG kullanım ile birlikte uygulanan düşük kalori diyeti ve egzersiz ciddi şekilde yağ kaybını sağlamakta, vücut şekillenmesine yardım etmektedir.
- hCG protokolü düşük kalorili diyetle birlikte uygulanan günlük enjeksiyonları kapsamaktadır.

İlaç olarak hCG

- İlk defa, hamilelik sonrasında fazla kiloya sahip olan kadınlarda kullanılmış ve başarı elde edilmiştir. hCG kullanım ile birlikte uygulanan düşük kalori diyeti ve egzersiz ciddi şekilde yağ kaybını sağlamakta, vücut şekillenmesine yardım etmektedir.
- hCG protokolü düşük kalorili diyetle birlikte uygulanan günlük enjeksiyonları kapsamaktadır.





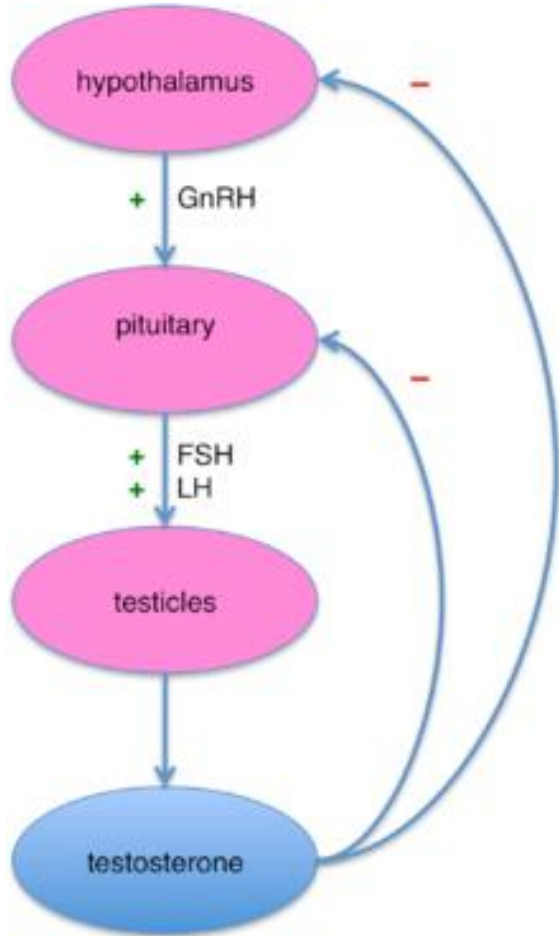
Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ
aolgac@gazi.edu.tr

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Ab.D.

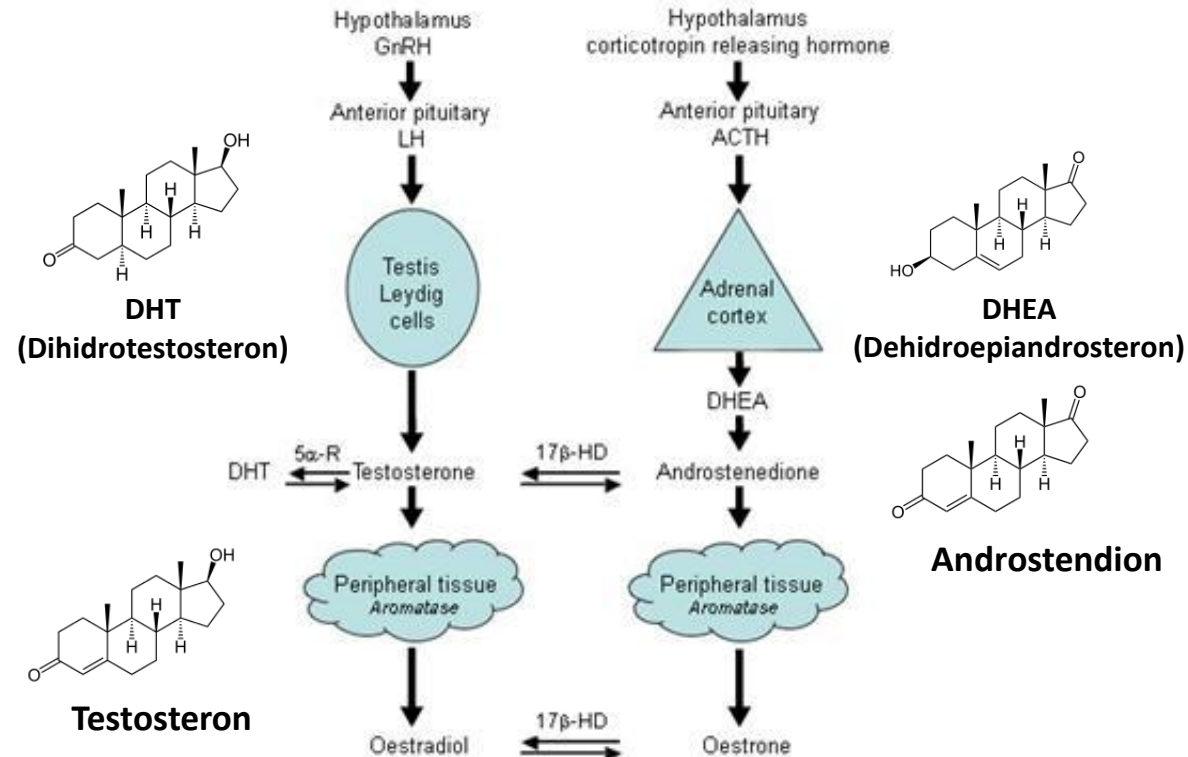
ANDROJENLER



- Testosteron, Dihidrottestosteron (DHT), Androstendion
- Testosteron → DHT ve Östradiol için prohormon



- Vücut yapısı, cinsel gelişim ve cinsel yaşamı düzenleyen hormonal faaliyetler, hipotalamus, hipofiz ve gonadların birlikte çalışmaları ile gerçekleşir.
- Testosteron: Gelişme çağında fiziksel ve cinsel gelişmeyi, olgunluk döneminde ise cinsel yaşamı düzenler.



ANDROJENLER

Temel androjen hormon **testosteron**

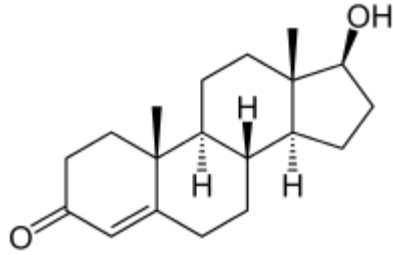
Testosteronun metabolitleri olan **Androsteron**, **DHEA** gibi androjenik **etkili** bileşikler de izole edilmiştir.

- Prostat, deri hücrelerinde: Testosteron → DHT
- Karaciğerde:

Testosteron → Etiyokolanon (5 β -androstan türevi)

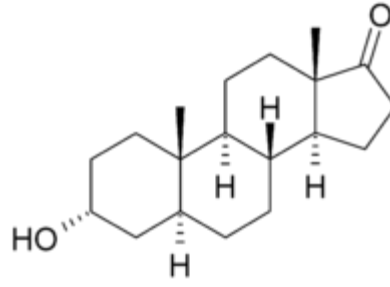
Testosteron → Androsteron

- Konjugatları ile idrarla atılır.



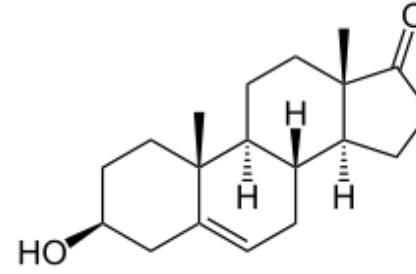
Testosteron

17 β -Hidroksiandrost-4-en-3-on



Androsteron

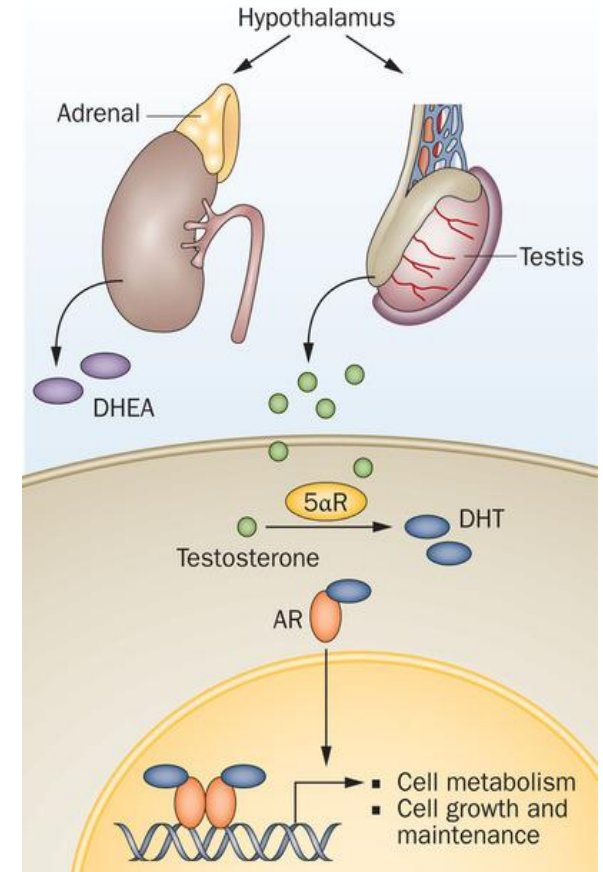
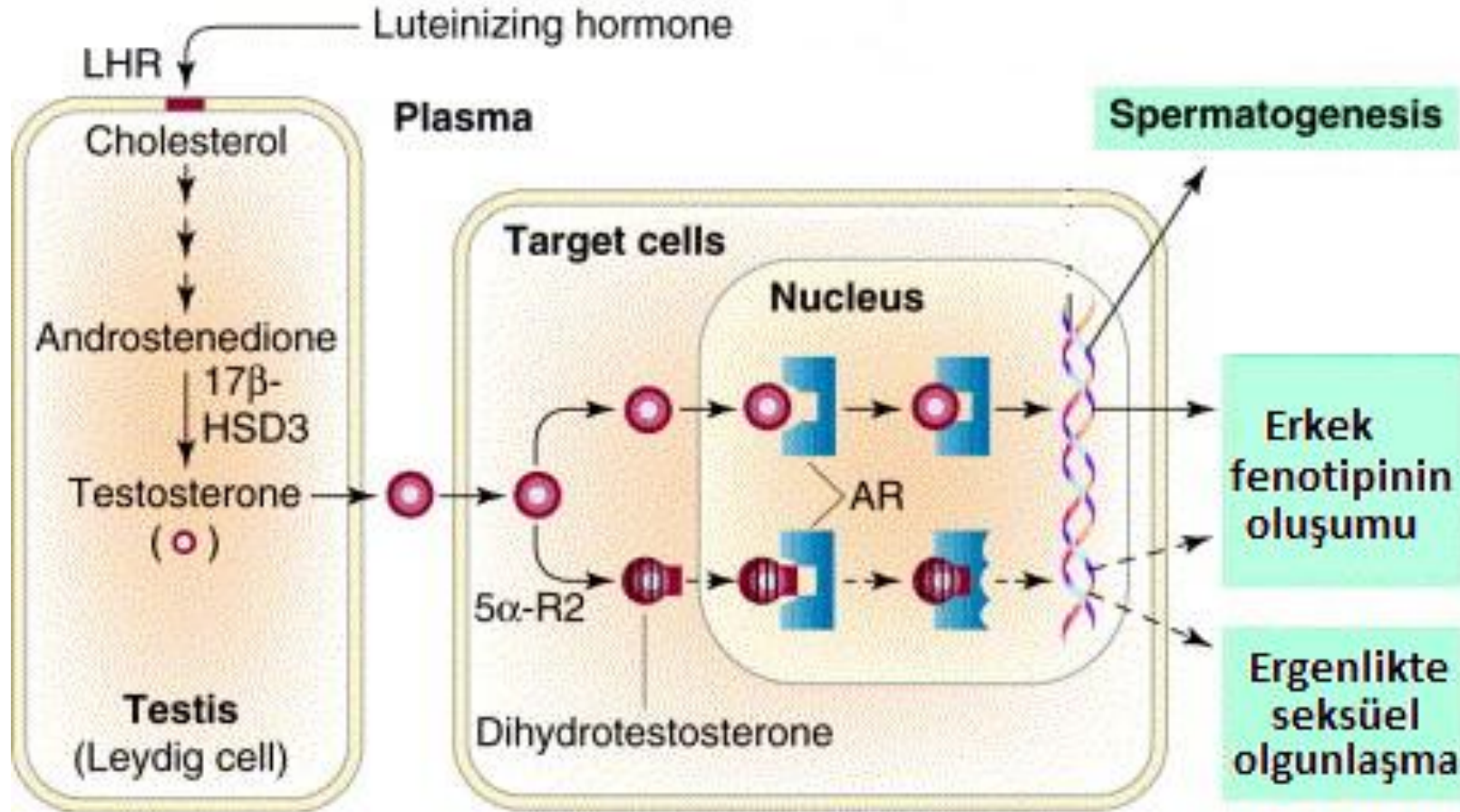
3 α -Hidroksi-5 α -androstan-17-on



DHEA

ANDROJENLER

TESTOSTERON : ETKİ MEKANİZMASI



ANDROJENLER

TESTOSTERON : ETKİLERİ

ANDROJENİK ETKİLERİ

ERGENLİK DÖNEMİ

- Cinsel organların gelişimi
- Deride değişimler (sivilce, kıllanma)
- Kas gelişimi
- Spermatogenezis

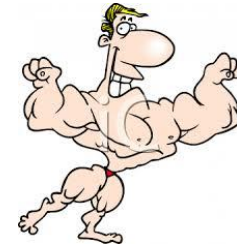
OLGUNLUK DÖNEMİ

- Spermatogenezis
- Ejakülasyon
- Sekonder cinsel yapının belirlenmesi (vücudun erkeksi yapısı, ses kalınlaşması, sakal çıkışı)



ANABOLİK ETKİLERİ

- Kas kütlesinin artışı
- Vücutta azot tutulması
- Vücutta Ca^{++} , Na^+ , K^+ , Cl^- , sülfat, fosfat tutulması
- $K^+ \rightarrow$ testosterona özel!
- Kemiklerin güçlenmesi



ANDROJENLER

TESTOSTERON : KLİNİK KULLANIMI



Androjenik etkilerinden dolayı

KADIN

- Adetten kesilme (Klimakteryum)
- Meme kanseri (iyileştirici etki yok, sadece rahatlama)
- Laktasyon baskılamak için (doğum sonrası ağırlı meme şişmelerinde)
- Libido düşüklüğünde
- Menapoz (Ö ile)

ERKEK

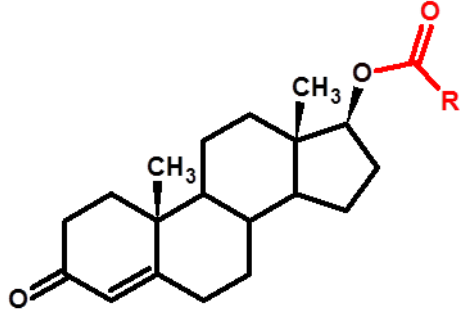
- Testosteron eksikliğinde (Hipogonadizm)
- İmpotens

Anabolik etkilerinden dolayı

- Ameliyat, yanık, kırık, enflamasyon sonrası yara tedavisinde
- Doku yapımı hızlanır, hastanın iştah ve ağırlığı artar
- Prostat ve meme kanserinde **X**
- Hamilelikte **X**

- Sadece androjenik veya anabolik etkiye sahip ilaç geliştirmek için yoğun çalışmalar (17α -alkil veya 17β -ester) yapılmış ve tedaviye sokulmuşsa da hepsi, her iki etkiyi de gösterir.
- Ancak **androjenik:anabolik etki** oranı farklıdır.
- **Androjen** tedavisi gereken durumlarda androjenik:anabolik etki oranı **büyük**
- **Anabolik** tedavisi gereken durumlarda ise androjenik:anabolik etki oranı **küçük** ilaçlar kullanılır.
- Testosteron için bu oran 1:1

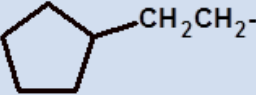
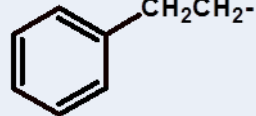
ANDROJENİK VE ANABOLİK İLAÇLAR



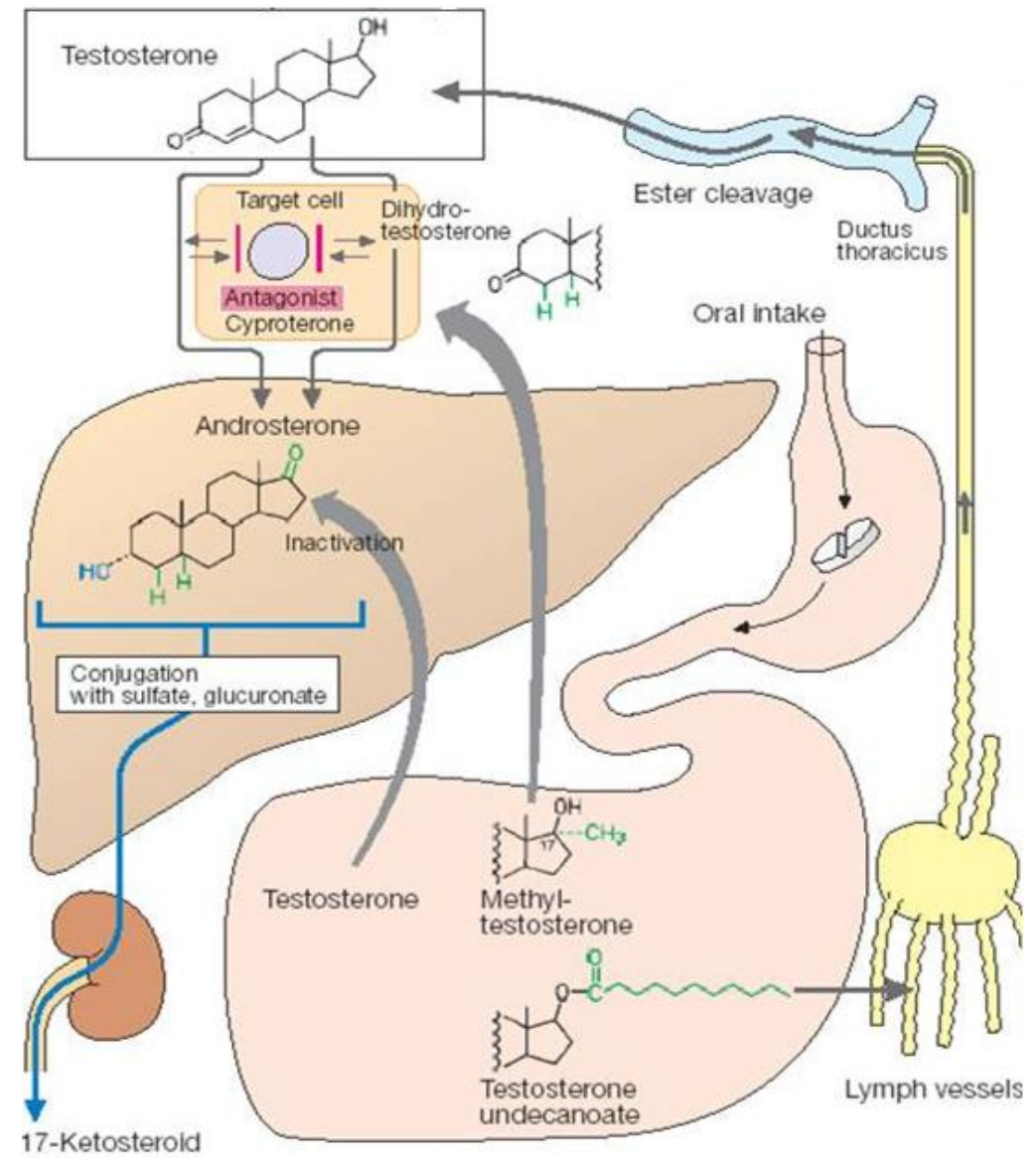
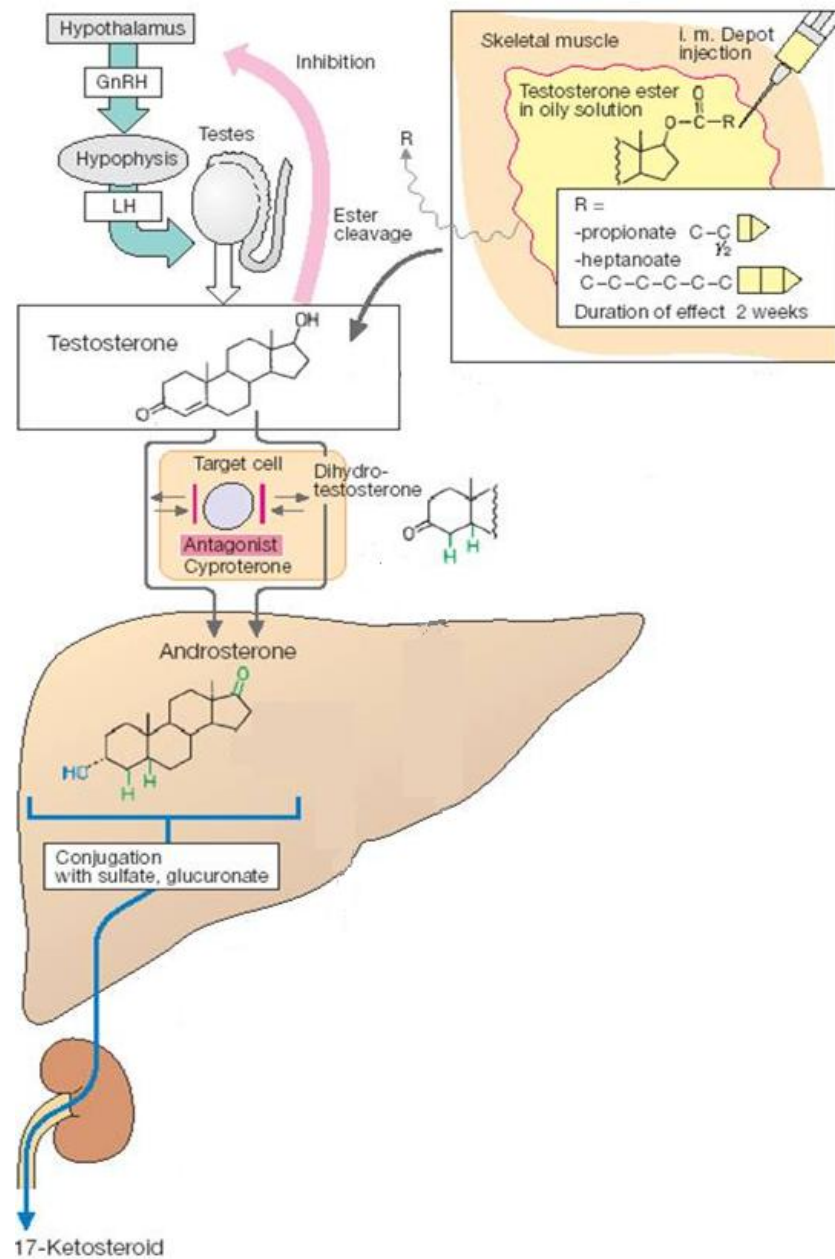
- **Testosteron esterleri**

Testosteron, ilk geçiş eliminasyonuna uğradığı için oral aktivitesi çok az.

Bu nedenle IM uygulanır veya esterleri halinde kullanılır. Etki süreleri daha uzun (1:1)

R	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$	Testosteron propiyonat
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{-}$	Testosteron enantat
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{-}$	Testosteron dekanoat
		Testosteron sipiyonat
		Testosteron fenilpropionat
	$(\text{CH}_3)_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	Testosteron izokaproat

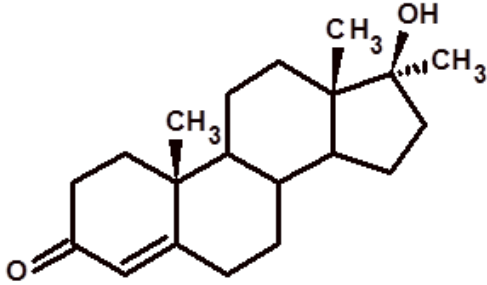




ANDROJENİK VE ANABOLİK İLAÇLAR

- **17 α -Alkil Androjenler**

17. Konumdaki alkil grubu, karaciğerde metabolik inaktivasyonunu azaltır bu nedenle testosterondan farklı olarak oral yoldan alındığında da etkilidir.



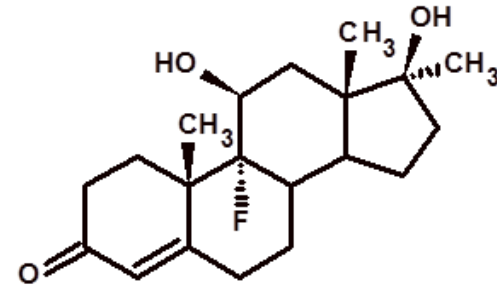
Metiltestosteron

17 α -Metil, 17 β -hidroksiandrost-4-en-3-on
(androjenik:anabolik etki $\rightarrow$ 1:1.2)

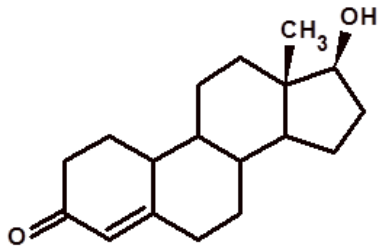


Fluksimesteron

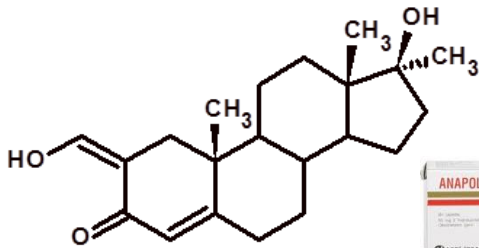
9 α -Floro-17 α -metil, 11,17 β -dihidroksiandrost-4-en-3-on
1:2



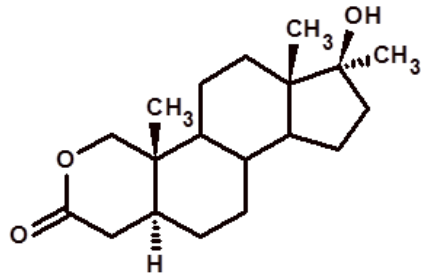
ANDROJENİK VE ANABOLİK İLAÇLAR



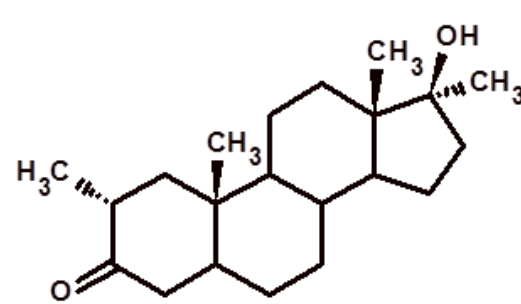
Nandrolon (1:3)



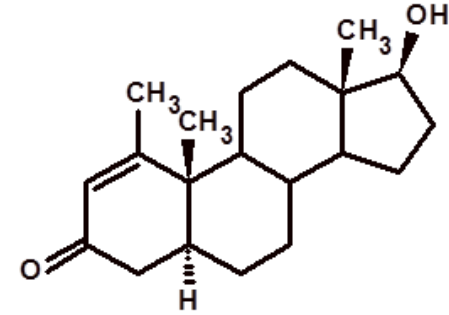
Oksimetolon (1:2.5)



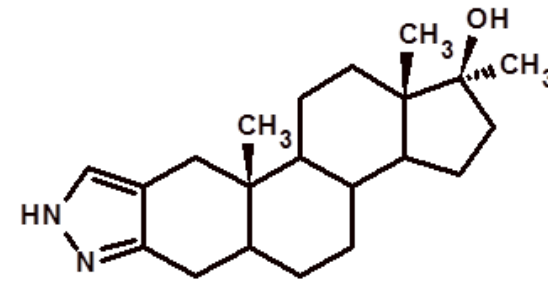
Oksandrolon (1:13)



Dromostanolon (1:3)



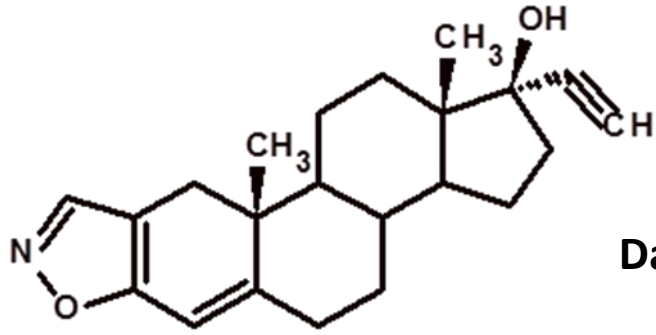
Metenolon (1:2)



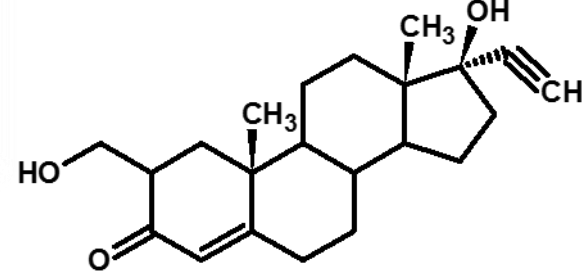
**Stanozolol
1:11**



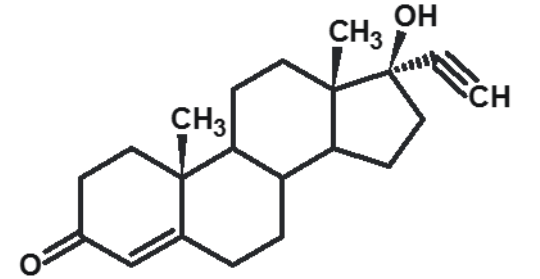
ANDROJENİK VE ANABOLİK İLAÇLAR



Danazol



2-Hidroksimetiletisteron
(Danazol metaboliti)

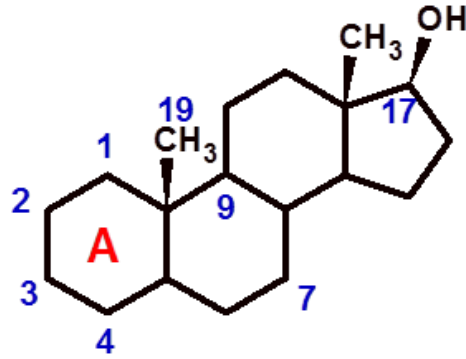


Etisteron

- Zayıf androjenik etki
- Güçlü antigonadotropik etki (FSH ve LH salınımını baskılar)
- Androjenlerin ve östrojenlerin periferik reseptörlere bağlanmasını inhibe eder
- Endometriyozis, Fibrokistik meme hastalıkları, Jinekomasti tedavisinde
- Muskulen etkilerinden dolayı kullanımı limitli

ANDROJENİK VE ANABOLİK İLAÇLAR

YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ



ANDROJENİK ETKİ

- 17 β -OH $\rightarrow$ ester: etki süresi $\uparrow$
- 9 α -X
- 3-okso veya 3 α -OH
- 19-nor androjenik etkiyi $\downarrow$

ANABOLİK ETKİ

- 17 α -alkilasyon (oral aktivite)
- 7 α -CH₃
- 19-nor
- 1-CH₃
- 2. konumda çeşitli gruplar
- Δ^1
- Δ^4
- 4-X veya 4-OH
- A halkasına pirazol gibi halkaların kaynaşması

ANABOLİK İLAÇLARIN SUİSTİMALİ

- Doping!
- Kas yapıcı ve erkeksi özellikler ortaya çıkartıcı etkilere sahip olduğu için fiziksel güç ve dayanıklılık gerektiren spor dallarında (%1.52)
- Vücut geliştiriciler arasında kullanım oranı %50-80
- Steroidler başlangıçta aşırı neşe hali ve aşırı hareketlilik yapabilirler.



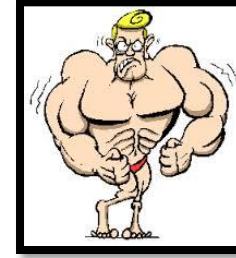
YAN ETKİLER

Kısa dönem kullanımda

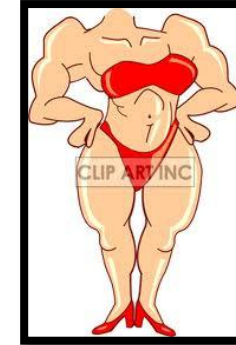
- Akne
- Hızlı kilo alımı
- İnsomnia
- Baş ağrısı
- Ayak ve eklemlerde şişme
- Saç dökülmesi
- Yağlı deri
- Depresyon
- Agresif davranışlar

Uzun dönem kullanımda

- Göğüs büyümesi
- Ağrılı ürinyasyon
- Cinsel organda küçülme
- Sperm sayısında azalma



- Kılınma (sakal vs)
- Kellik
- Ses kalınlaşması
- Göğüslerde küçülme
- Problemlı doğum
- MS düzensizlikler



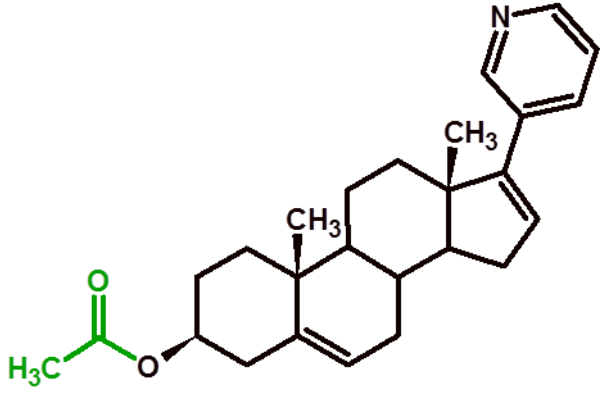
ANDROJEN ANTAGONİSTLERİ

- Testosteronun etkisini azaltan bileşiklerdir.
- Kadınlarda hiperandrojenizme bağlı akne, hirsutizm, virilizm (erkeksi kadınlar) gibi hastalıkların, erkeklerde prostat kanserinin tedavisinde ve aşırı cinsel içgüdülerin bastırılması amacıyla kullanılır.
- Östrojen ve progestajenler, erkeklerde hipofizden gonadotropin salgılanmasını inhibe ederek antiandrojenik etki gösterirler.

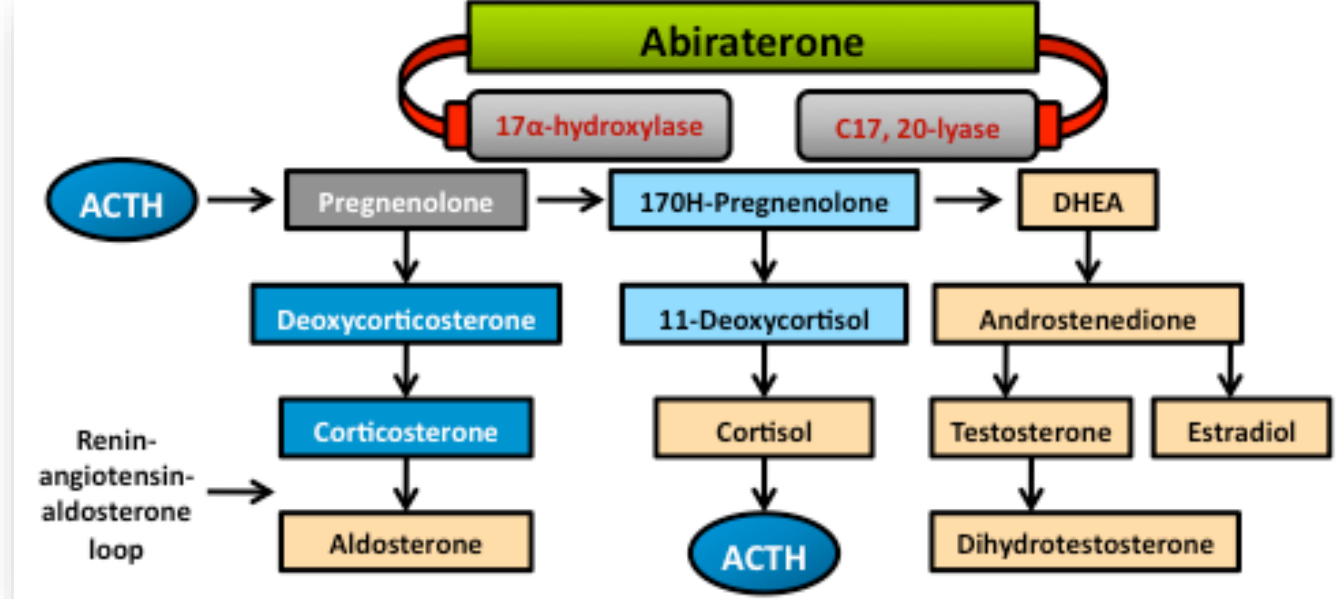
Reseptör blokörleri	5 α -Redüktaz inhibitörleri	Sentez inhibitörleri
Siproteron Spironolakton Flutamit Bikalutamit Enzalutamit Simetidin	Finasterid Dutasterid	Abirateron Ketokonazol

ANDROJEN ANTAGONİSTLERİ

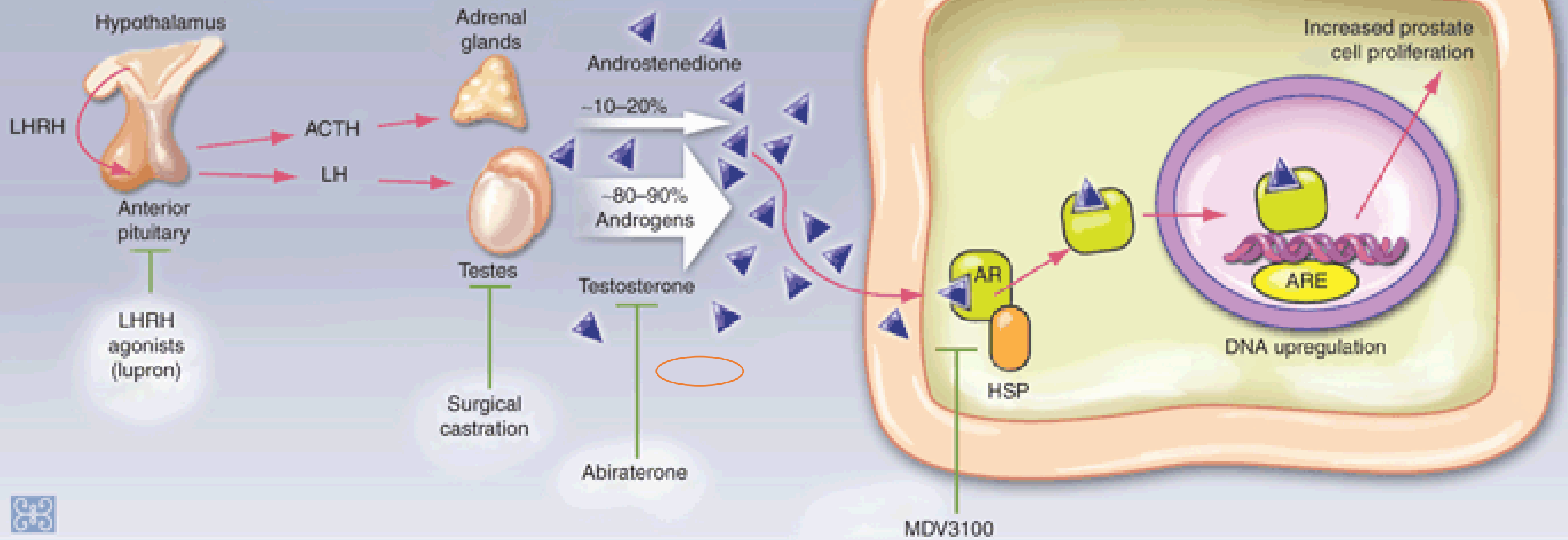
SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ



Abirateron asetat



- 17α-hidroksilaz/C17,20-liyaz inhibitörü → Androjen biyosentez inhibisyonu
- Prednisonla kombine olarak kastrasyona dirençli metastatik prostat kanser tedavisinde kullanılır.

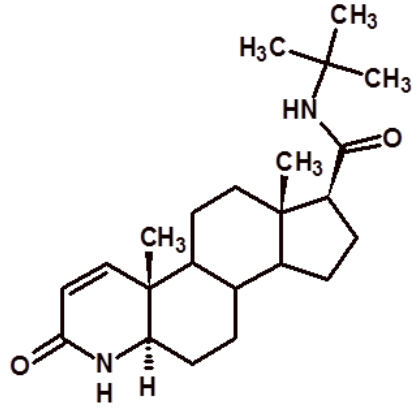


ANDROJEN ANTAGONİSTLERİ

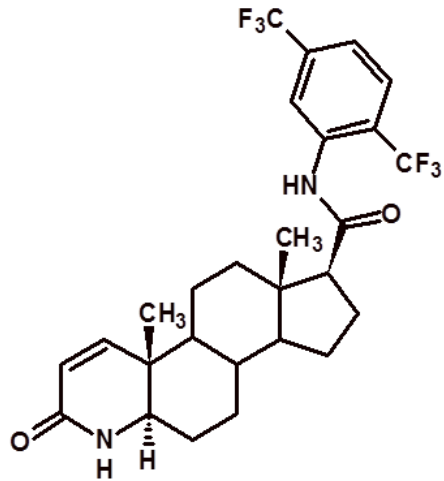
5- α REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

DHT → Testosteron inhibisyonu

Finasterid



Dutasterid



5AR1, 5AR2 ve 5AR3

5AR1 → karaciğer, deri, kafa derisi, prostat

5AR1 → prostat kanserinde önemli

5AR2 → prostat, seminal keseler

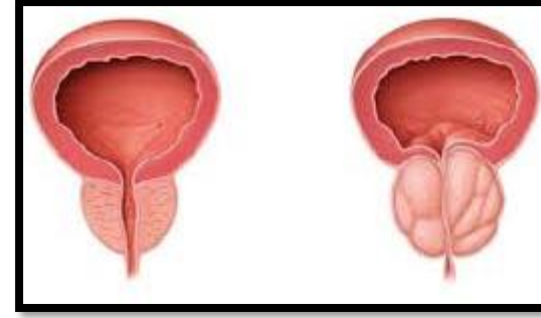
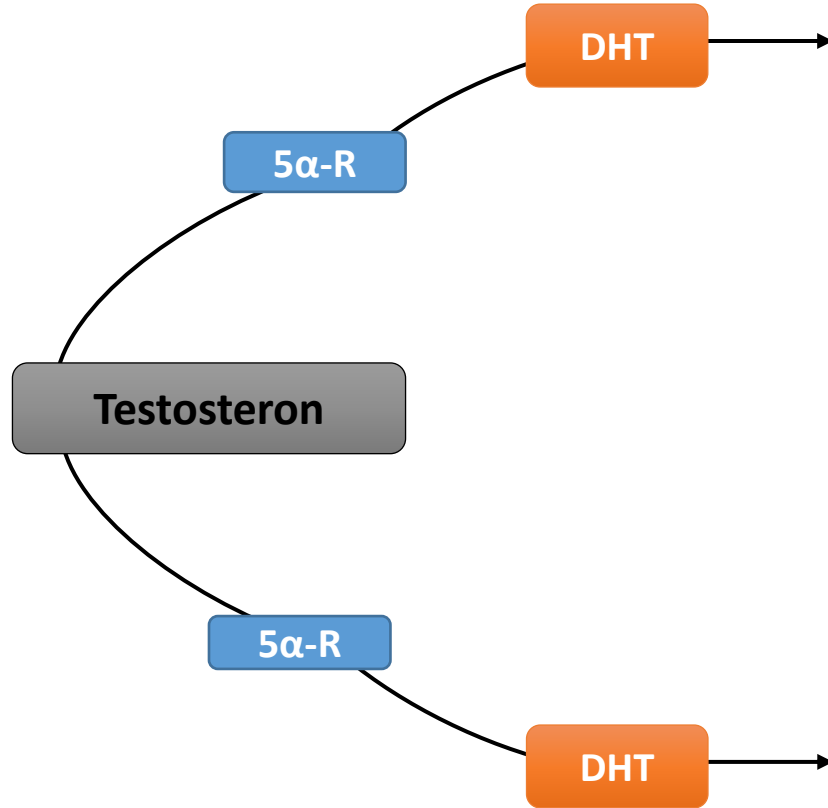
5AR2 → BPH'de baskın

Finasterid : Selektif 5AR2 inhibitörü

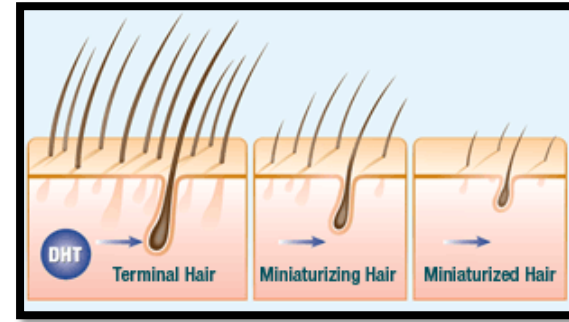
Düşük dozlarda İyi Huylu Prostat Hiperplazisi (BPH), yüksek dozlarda prostat kanseri tedavisinde. Ayrıca birçok ülkede erkek tipi kellik tedavisi için onayı bulunmaktadır.

Dutasterid : 5AR1 ve 5AR2 inhibitörü

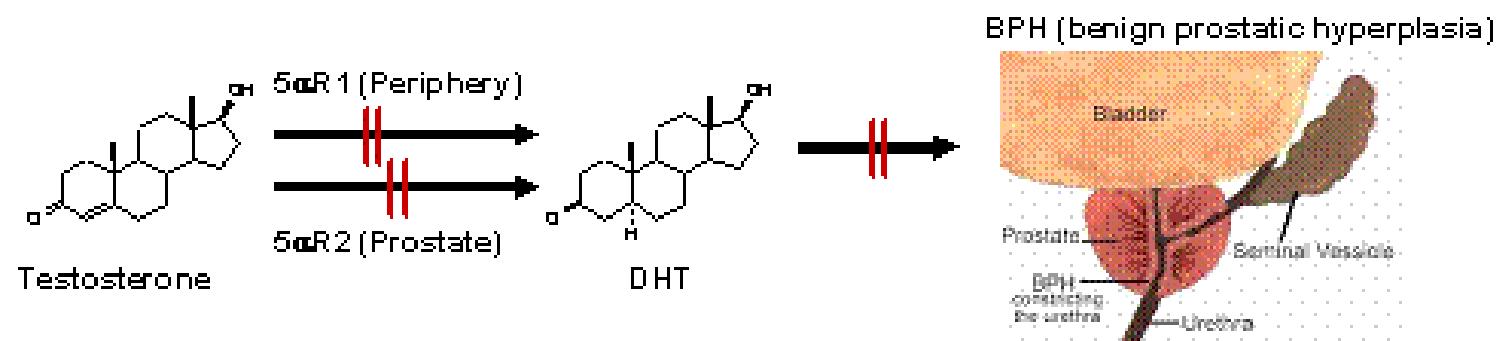
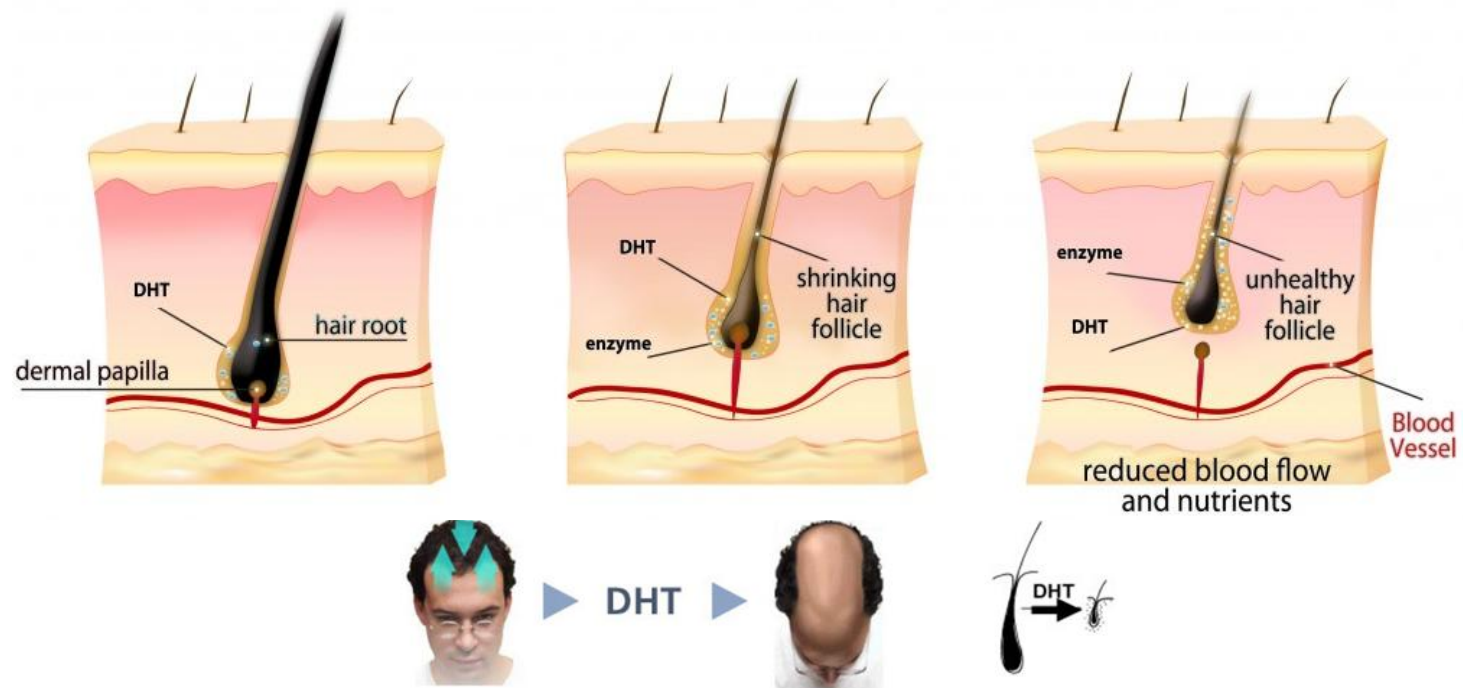
Prostat büyüklüğünü azaltarak, semptomları hafifleterek, üriner akışı iyileştirerek BPH tedavisinde ve ilerlemeyi durdurmada



Prostat büyümesi

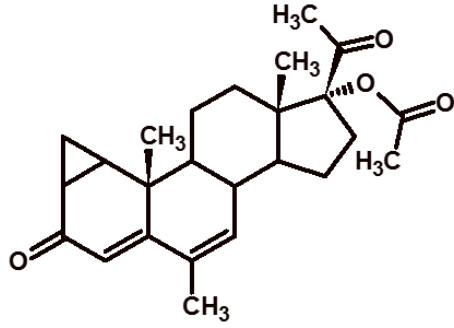


Tüylerin zayıflaması



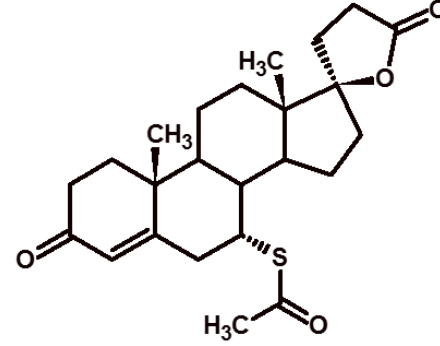
ANDROJEN ANTAGONİSTLERİ

RESEPTÖR BLOKERLERİ



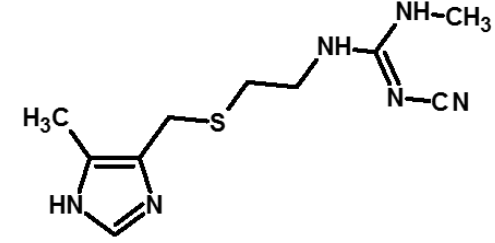
Siproteron

- Androjen reseptör kompetitif antagonisti
- Kısmi agonist aynı zamanda (zayıf)
- Prostat kanseri gibi androjen-duyarlı durumlarda etkili değil (hatta stimüle etmekte)



Spironolakton

- Androjen reseptör antagonisti
- Androjen üretiminin inhibisyonu
- Östrojenle birlikte Hormon Yerine Koyma Tedavisinde (HRT) trans kadınlar için kullanılır.

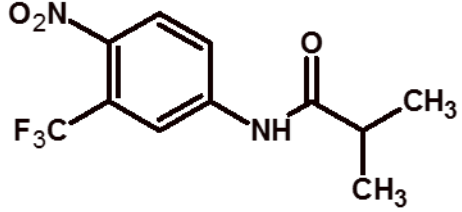


Simetidin

- Yüksek dozda antiandrojen etki
- Hayvan modellerinde testosteronun ve DHT'nun AR'lerine bağlanmasını doğrudan antagonize ettiği görülmüştür.

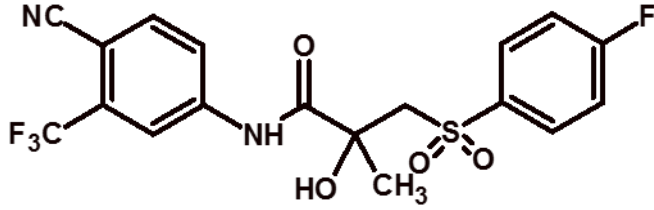
ANDROJEN ANTAGONİSTLERİ

RESEPTÖR BLOKERLERİ



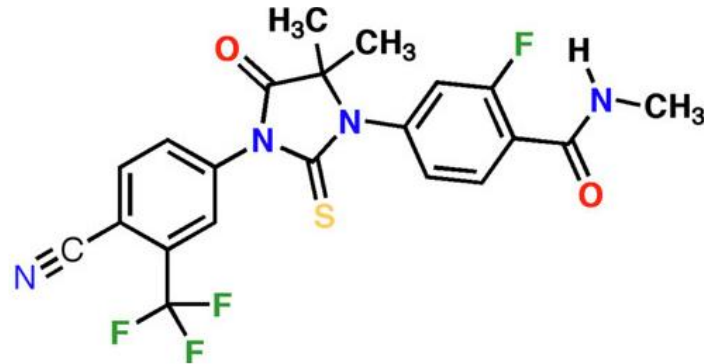
Flutamit

2-metil-N-[4-nitro-3-(triflorometil)fenil]-propanamit



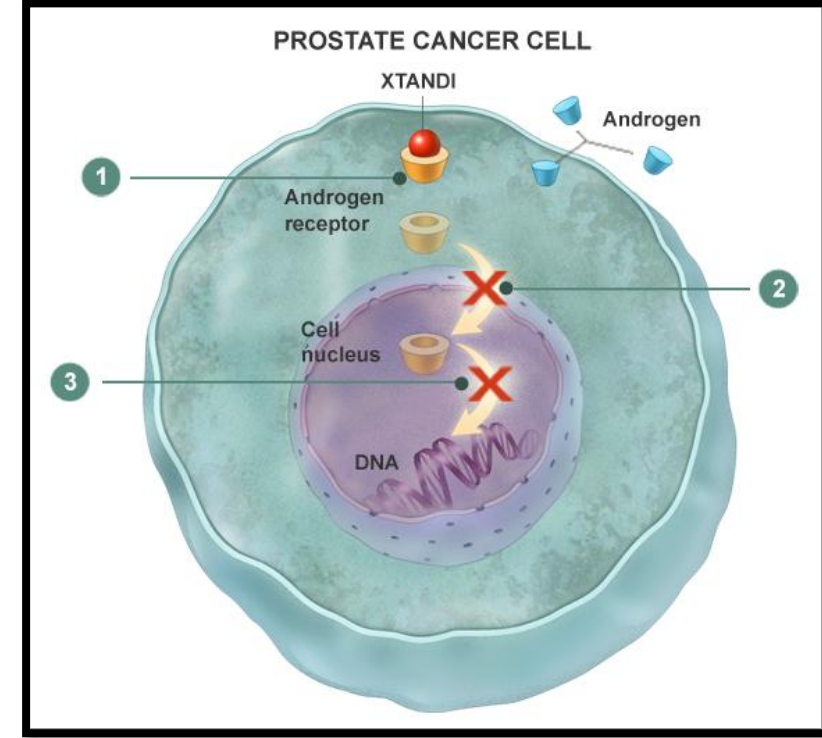
Bikalutamid

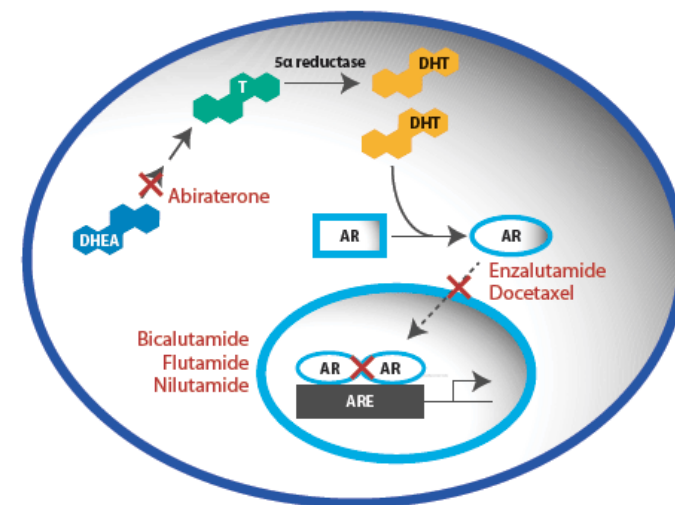
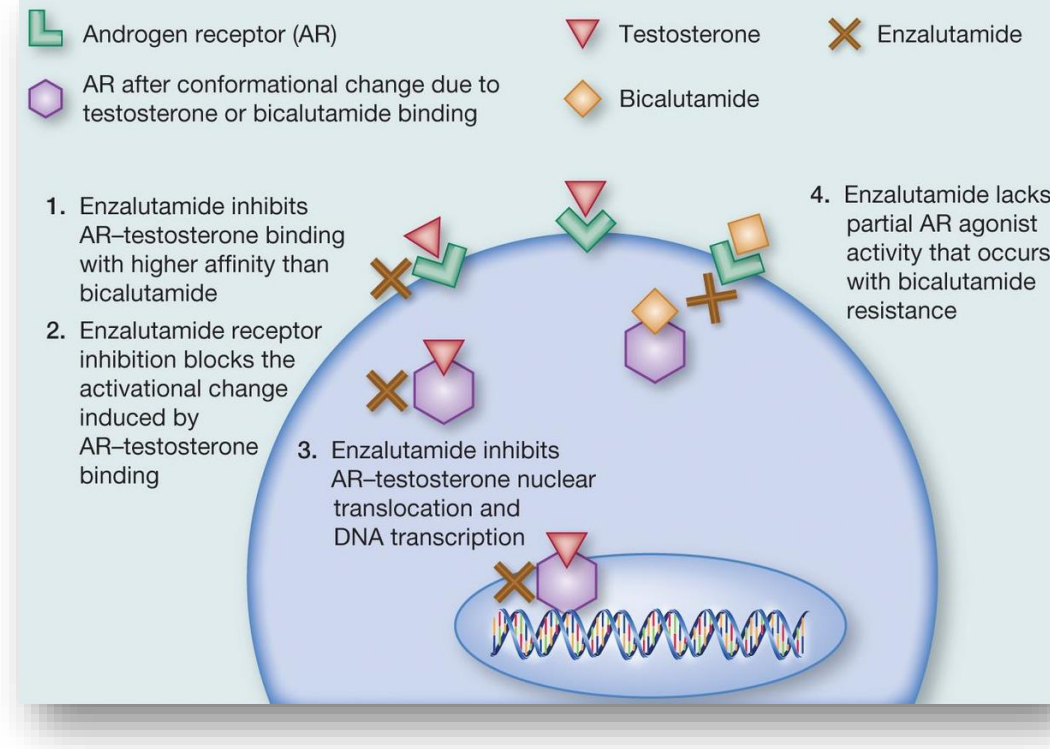
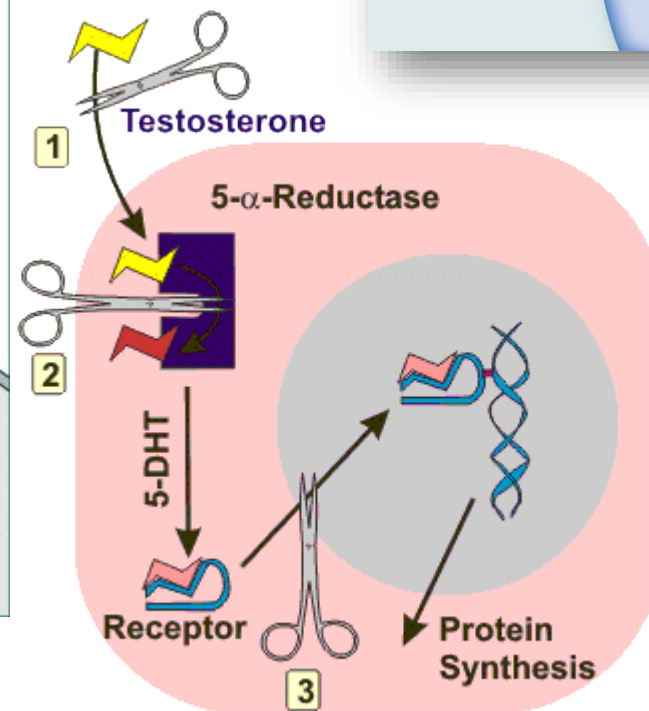
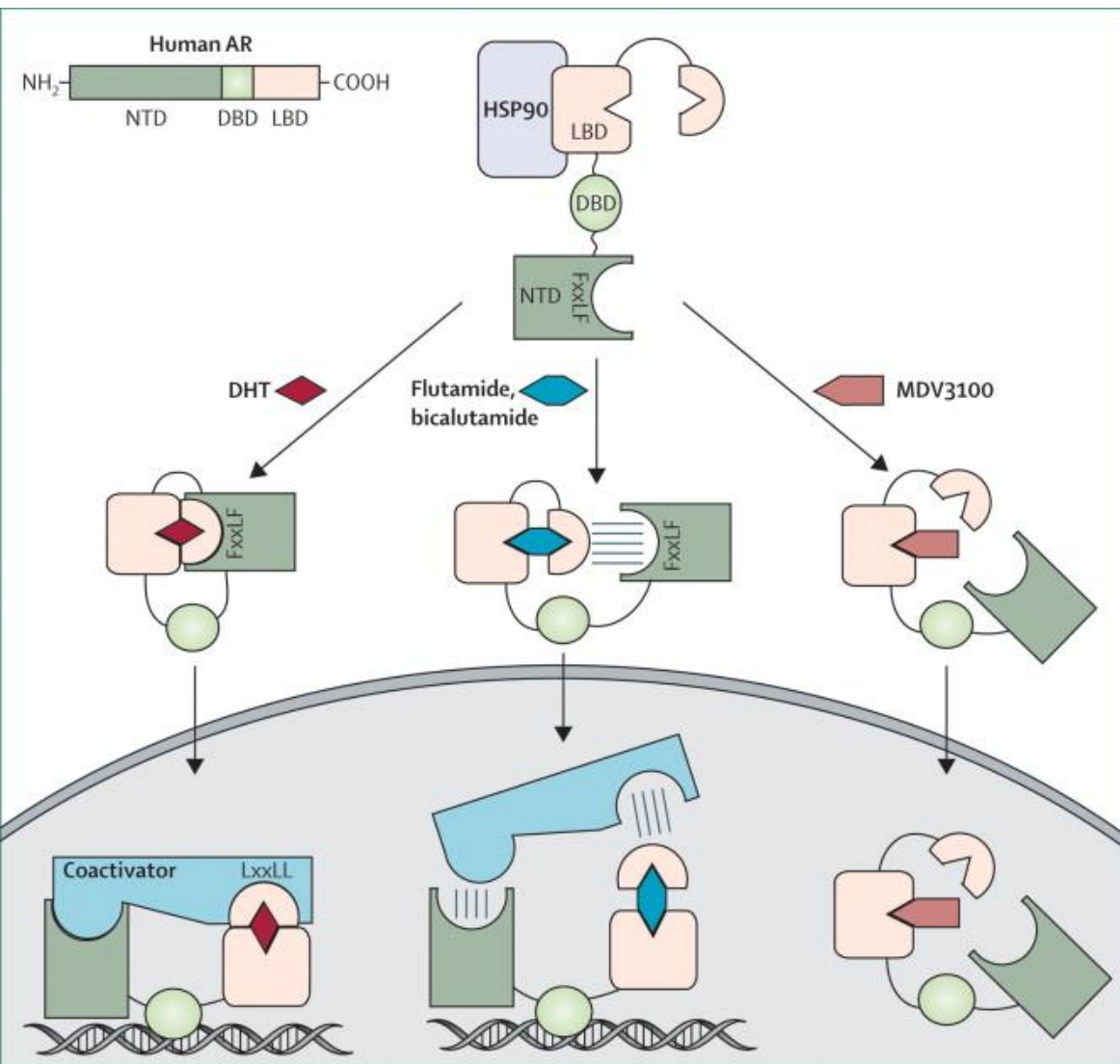
N-[4-siyano-3-(triflorometil)fenil]-3-[(4-florofenil)sülfonil]-2-hidroksi-2-metilpropanamit



Enzalutamit

4-(3-(4-Siyano-3-(triflorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-okso-2-tiyoksoimidazolidin-1-il)-2-floro-N-metilbenzamidit





Prostat Bezi

- Prostat, ceviz büyüklüğünde bir bez olup, erkek üreme sisteminin bir parçasıdır.
- Pelviste, mesanenin hemen altında bulunur.
- 3 Tabakadan oluşur.

Merkez tabaka

Orta tabaka → Bening Prostat Hiperplazisi

Periferal tabaka → Prostat kanseri

Bening Prostat Hiperplazisi (Bening Prostat Bezi Büyümesi)

Bu hastalık prostatın kanseröz olmayan büyümesidir. Orta yaşlı bir erkekte görülen prostat bezi büyümesi üretranın sıkışmasını, mesaneden drenajın sıkışma ile önlenmesi ve ürinasyonun kesilmelere uğramasına neden olur.

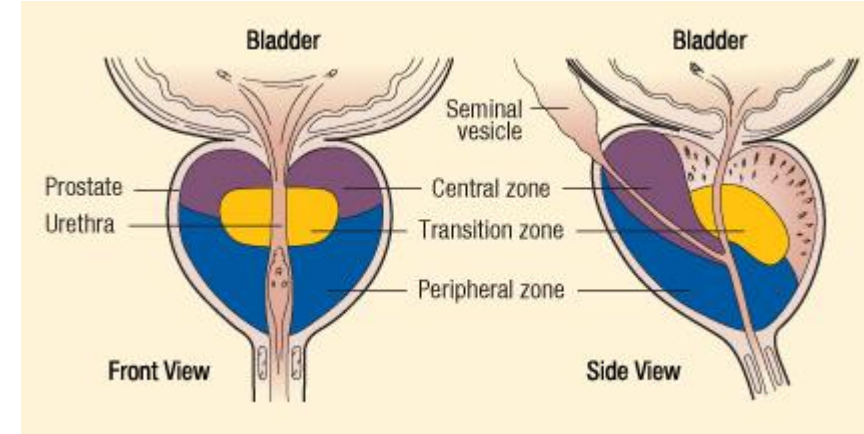
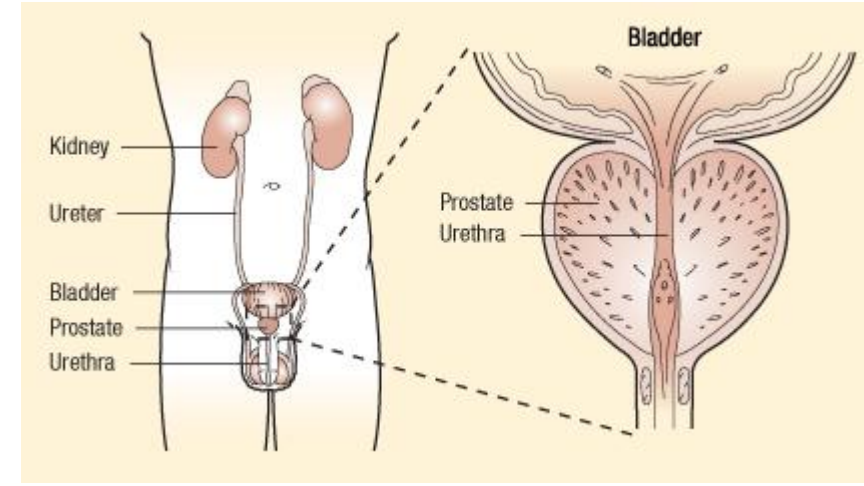
50 yaşın üzerindeki erkeklerde yaygındır.

60 yaşın üzerindeki erkeklerin yarısında, 80'lerindeki erkeklerin %80'inde görülür.

BPH tedavisinde kullanılan 2 temel ilaç sınıfı var

α_1 - Adrenerjik Antagonistler

5 α -redüktaz inhibitörleri



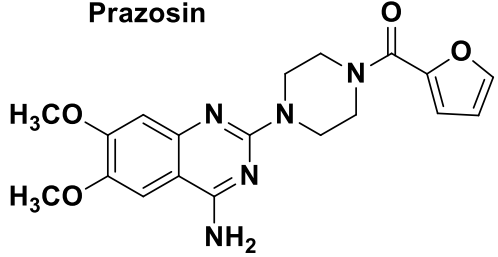
Prostat Bezi Hastalıkları

Bening Prostat Hiperplazisi (Bening Prostat Bezi Büyümesi)

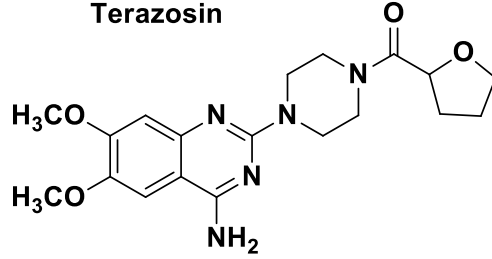
α_1 - Adrenerjik Antagonistler

- Mesane boynunda ve prostat kaslarında gevseme yaparlar.
- Semptomatik tedavi sağlar.

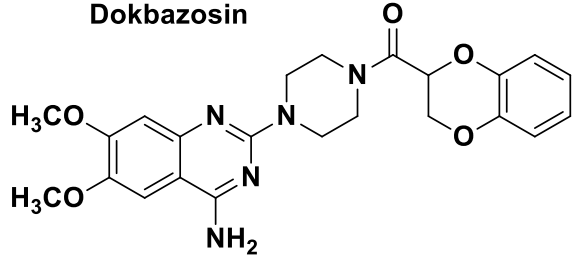
Prazosin



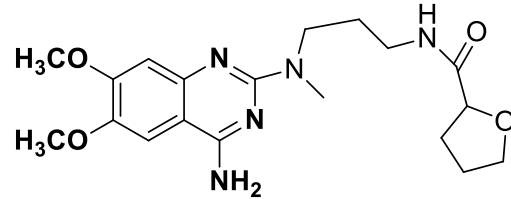
Terazosin



Dokbazosin



Alfuzosin

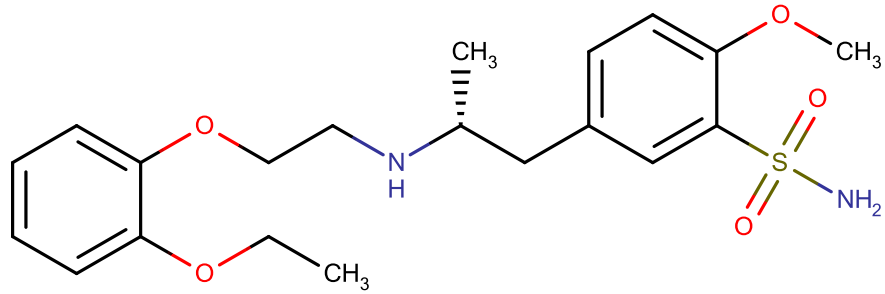


- Kinazolin yapısında antihipertansif bileşiklerdir.
- Üç α_1 -adrenoseptör alt tipi vardır (α_{1a} , α_{1b} , α_{1c}). α_{1a} -Adrenoreseptör alt tipi prostatik ve üretral düz kaslarda baskın olarak eksprese edilen reseptörlerdir.
- Piperazin halkasının 4 nolu azot atomuna bağlı grupta farklılık gösterirler.

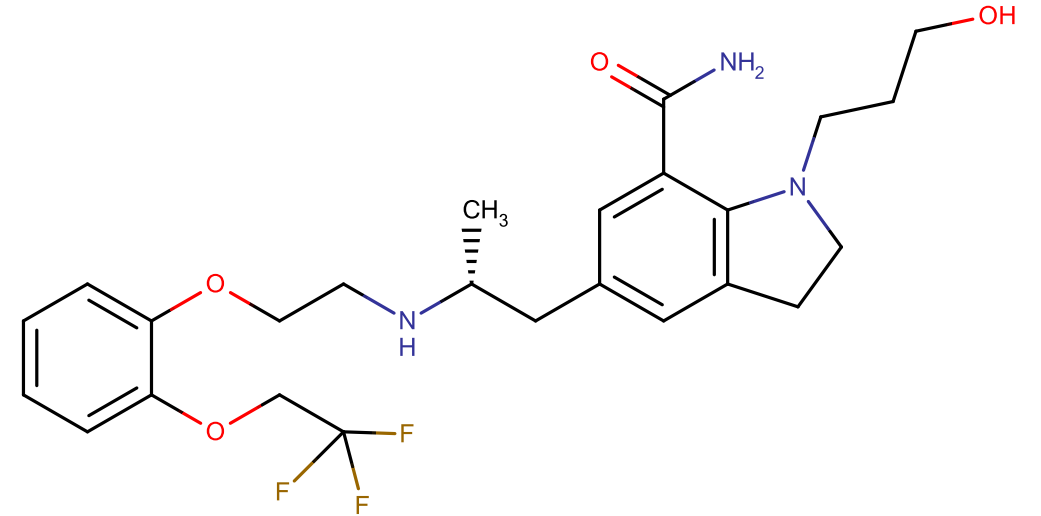
Prostat Bezi Hastalıkları

Bening Prostat Hiperplazisi (Bening Prostat Bezi Büyümesi)

α_1 - Adrenerjik Antagonistler



Tamsulosin

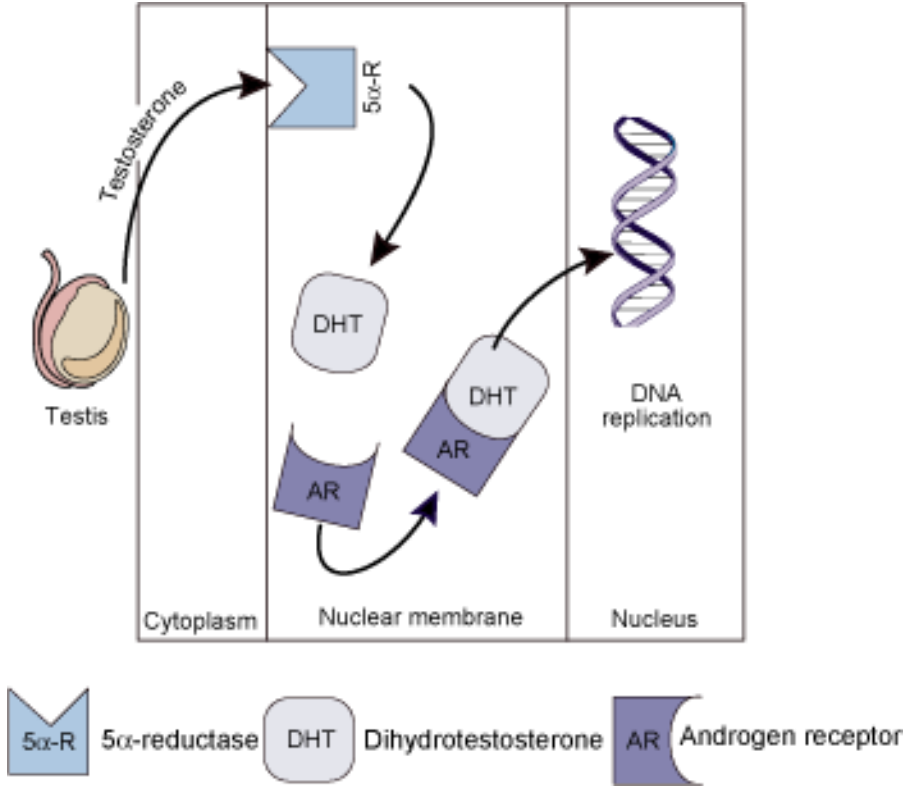


Silodosin

Prostat Bezi Hastalıkları

Bening Prostat Hiperplazisi (Bening Prostat Bezi Büyümesi)

- 5-alfa-redüktaz inhibitörleri



Üretilen testosteronun %97'si kan dolaşımında iki proteine bağlı olarak bulunur; globulin veya albumin.

Geri kalan testosteron kan dolaşımında serbest halde bulunur ve bu serbest testosteronun prostat bezindeki glandular hücreleri etkilediği düşünülmektedir.

Serbest testosteron prostat hücre zarını geçerken 5-alfa-redüktaz ile dihidrotestosterona (DHT) metabolize olur.

DHT, seks hormonu olarak testosterondan 2.5 kat daha potenttir ve glandular hücreler içerisinde androjen reseptörlerine (AR) bağlanır.

AR-DHT kompleksi, hücre çekirdeği içerisinde androjen cevap elementleri olarak bilinen spesifik DNA dizinine bağlanır.

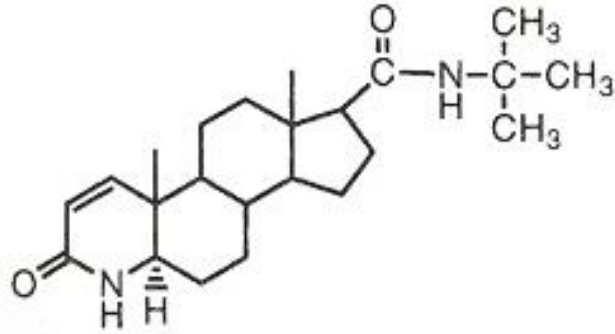
Bu bağlanma büyüme ve proliferasyonunda dahil olduğu hücre fonksiyonlarını aktive eder.

Prostat Bezi Hastalıkları

Bening Prostat Hiperplazisi (Bening Prostat Bezi Büyümesi)

- 5-alfa-redüktaz inhibitörleri

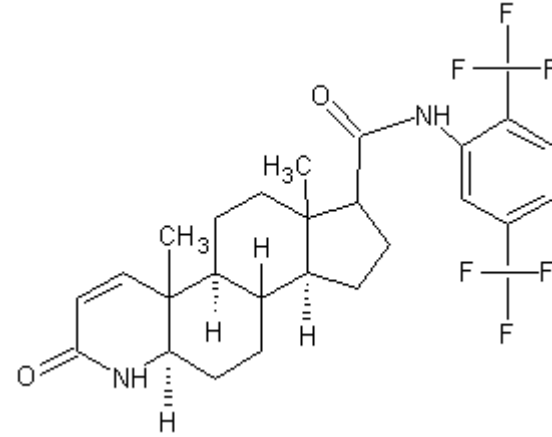
Finastride (Proscar)



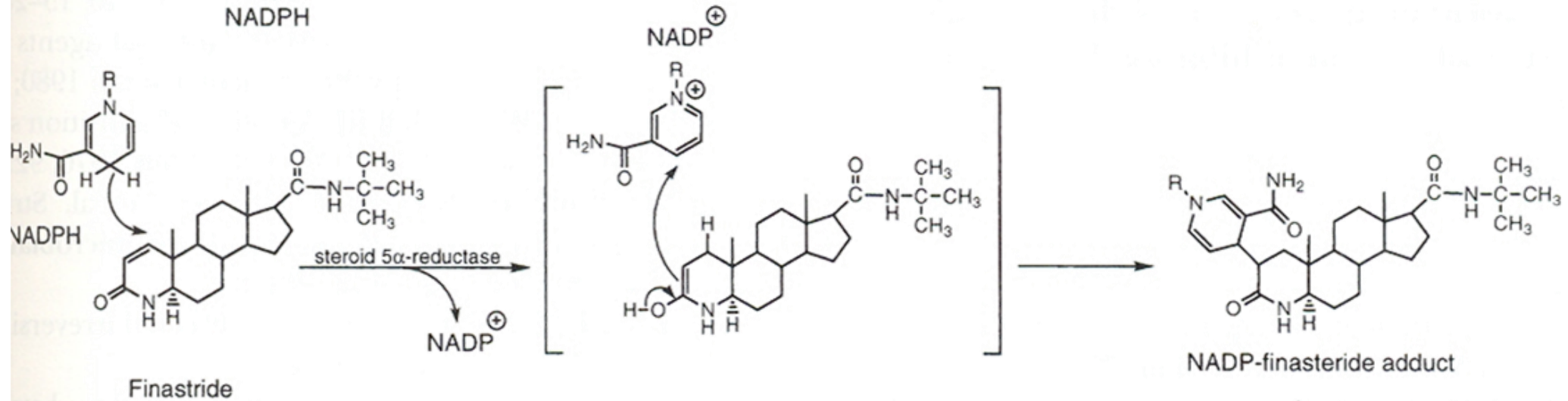
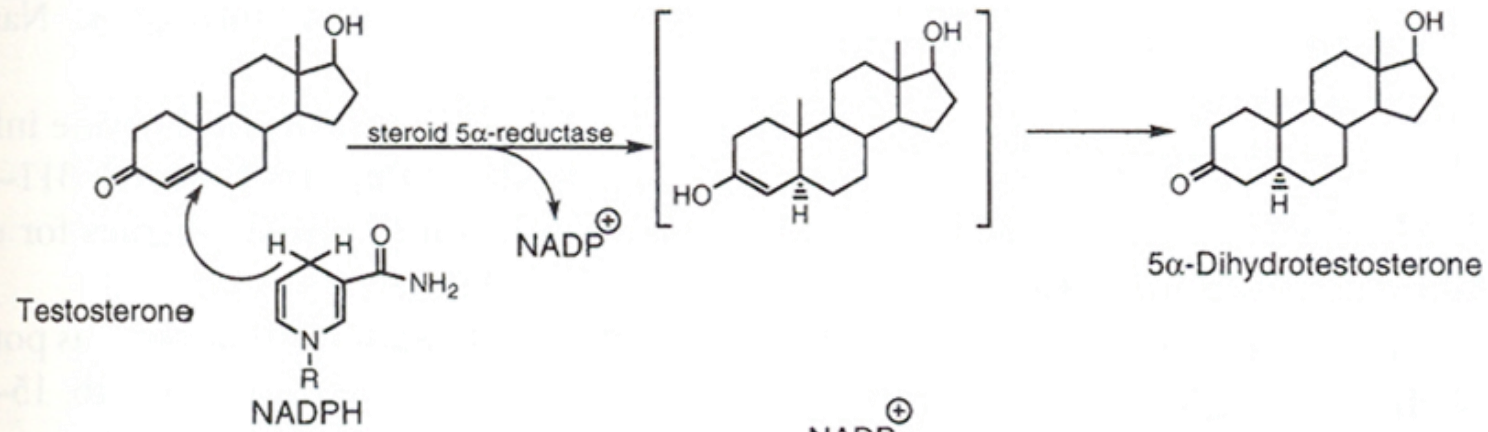
5-alfa-redüktaz enziminin inhibitörü olarak FDA tarafından onaylanan ilk bileşiktir. 4-azasteroid yapısındadır.

Önce BPH tedavisinde, daha sonrada saç kaybına karşı kullanıma sunulmuştur.
Karaciğerde metabolize olur.

Dutasteride (Avodart)



Dutasteride, 5-alfa-redüktaz enziminin inhibitörüdür. (5ARI) tip 1 ve 2 izoenzimlerinin her ikisinde inhibe eder.



(R = phospho adenosine diphosphate)

Dihydrofinasteride

- **Prostat Kanseri**

Erkekler için en ölümcül kanser tipidir.

Orta yaştan önce nadir görülür.

Yavaş ilerleyen kanser tipidir

Erken yakalandığında, efektif bir tedaviye cevap verir.

Cerrahi ve eksternal radyasyon - ilerlemiş prostat kanserinde,

Androjenin azalmasını sağlayacak cerrahi ve farmakolojik yaklaşımlar kullanılmaktadır.

- **Prostatitis**

Prostat bezinin enfekte olması veya enflamasyon gelişmesi durumudur.

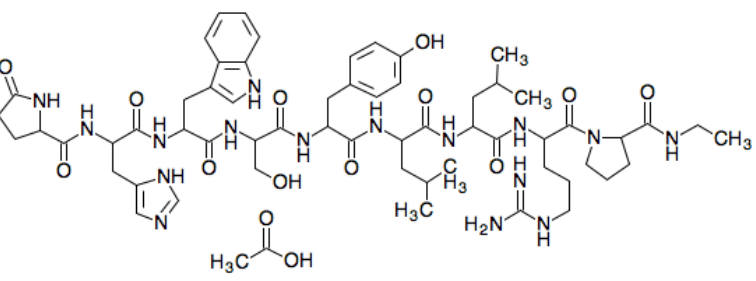
Her yaştaki erkekte görülebilir.

Hayatı tehdit edici değildir.

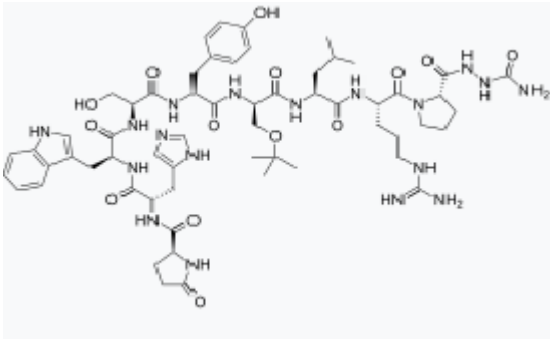
Lüteinize Edici Hormon Salıcı Hormon (LHRH) Tedavisi

- Hem LHRH agonistler hem de LHRH antagonistleri prostat kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır.
- Agonistler LHRH reseptörlerine LHRH'den daha büyük afinite ile bağlanması ön hipofiz bezinde LHRH reseptör komplekslerinin duyarsızlaştırılmalarına ve testesteron üretiminin azmasına sebep olur. LH seviyesinin aniden yükselmesinden sonra, hipofiz bezinin LH sentezi durur ve testiküler testesteron üretimi sonlanır.
- LHRH Antagonisti LHRH'ın yarışmalı inhibitörüdür ve doğrudan LH üretimini inhibe etmektedir.
- Androjen deprivasyon tedavisi önemli oranda serum testesteron seviyesini düşürerek ileri prostat kanserleri ile olan büyüme durdurucu semptomların primer sinyalini ortadan kaldırır.
- LHRH agonistler ve antagonistler palyatif bakım olarak düşünülmektedir ve prostat kanseri için bir tedavi oluşturmazlar.

LHRH agonistler

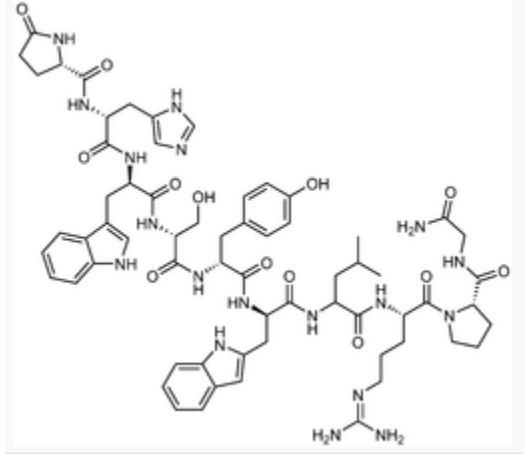


Löprolit

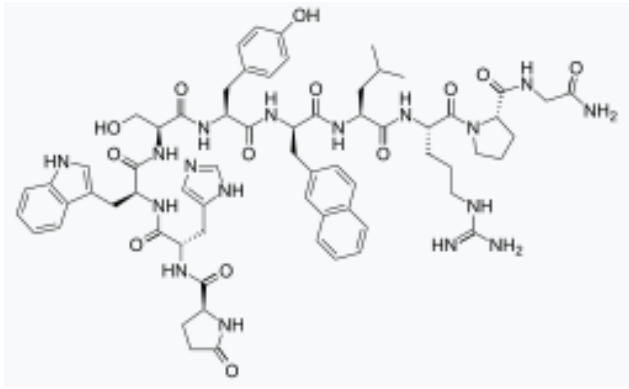


Goserelin

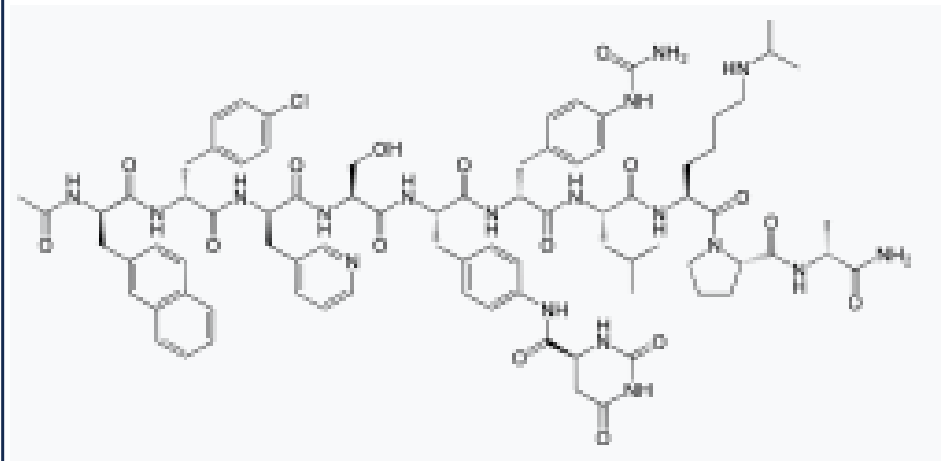
Triptorelin



Nafarelin



LHRH antagonist



Degareliks

Klinik kullanımı

- Androjen deprivasyon tedavisi önemli oranda serum testesteron seviyesini düşürerek ileri prostat kanserleri ile olan büyüme durdurucu semptomların primer sinyalini ortadan kaldırır.
- LHRH agonistler ve antagonistler palyatif bakım olarak düşünülmektedir ve prostat kanseri için bir tedavi oluşturmazlar.

Antiandrojenler

Nonsteroidal ilaçlar

Bikalutamit

Enzalutamit

Nilutamit

Flutamit

Steroid yapıdaki antiandrojen

Abirateron

İmmünoterapi ve Kemoterapi

Sipulösel-T

Sipulösel-T tedavi amacıyla kullanılan kişiye özel bir kanser aşısıdır.

Kabazitaksel

Dosetaksel

Taksanlar genel olarak, stabil bir tübülün konformasyonunu sağlayan mikro tübülünlerin alt ünitesi olan β -tübüline bağlanarak etki gösterirler. Tübülünlerin mitotik iğ iplikciklerine ayrılmasının inhibe olması hücre mitozunun inhibisyonuna sebep olmaktadır.

Fosfodiesteraz (PDE) İnhibitörleri

Erektıl Disfonksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Seksüel performans tatmini için yeterli oranda penis ereksiyonunun oluşturulması veya devam ettirilmesinin yetersiz olduğu durumlarda kullanılır.

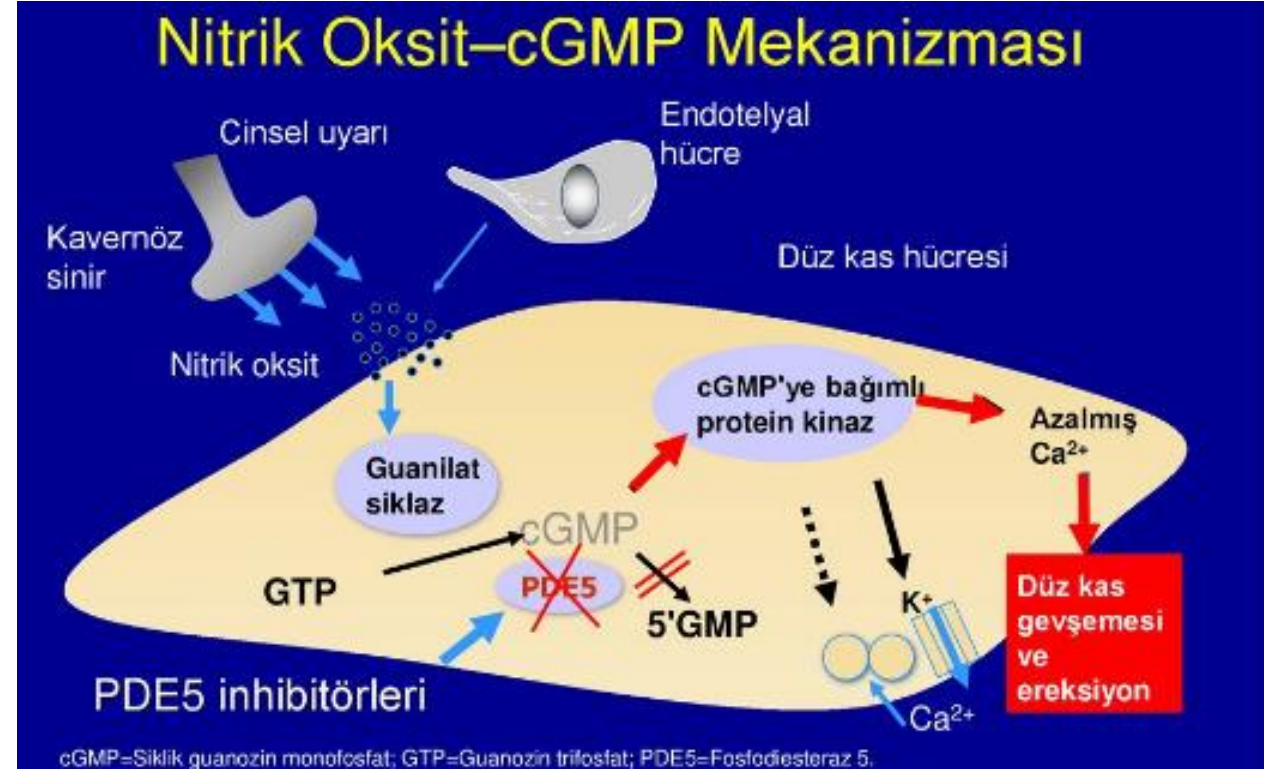
PDE'ler vücudun çeşitli dokularında bulunan düzenleyici bir enzim ailesidir.

ED ilaçları, özellikle penisin korpus kavernozumunda baskın olarak bulunan PDE5 enzimlerini inhibe etmektedir.

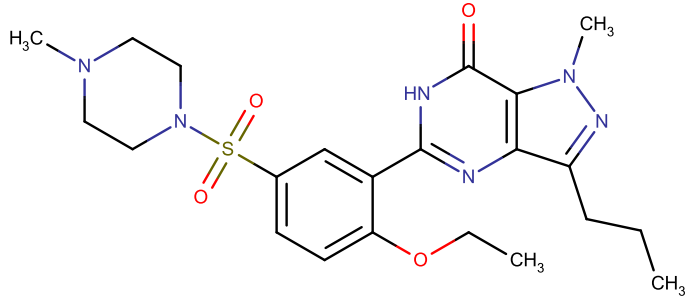
Fosfodiesteraz (PDE) İnhibitörleri

Erektıl Disfonksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

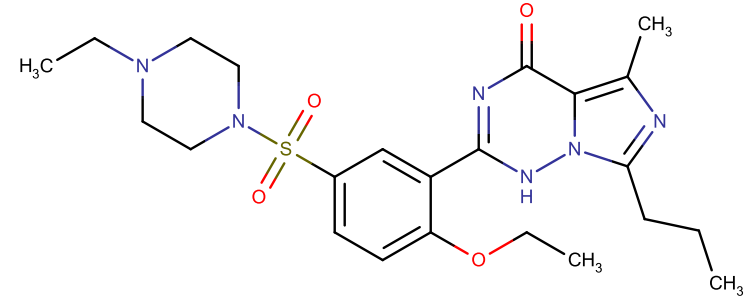
- Penil ereksiyonun fizyolojik mekanizması NO/siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağı ile sağlanmaktadır.
- cGMP , vasküler düz kasların gevşemesine sebep olarak penise kan akımını artırır ve ereksiyonu sağlar.
- cGMP'nin metabolik hidrolizi, PDE enzim inhibisyonu ile katalizlenir ve bu da ereksiyon durumunun devam etmesini sağlar.



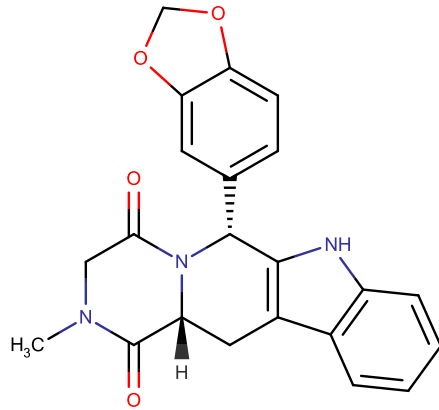
FOSFODİESTERAZ 5 İNHİBİTÖRLERİ



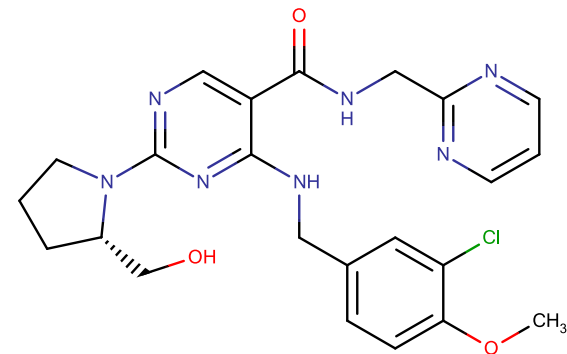
Sildenafil



Vardenafil



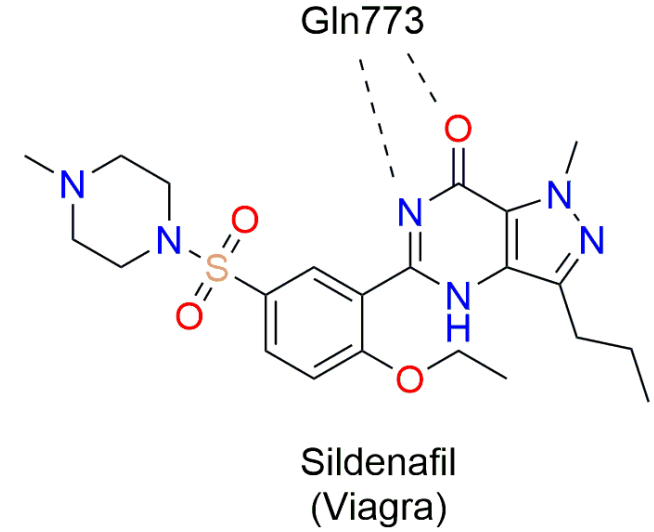
Tadalafil



Avanafil

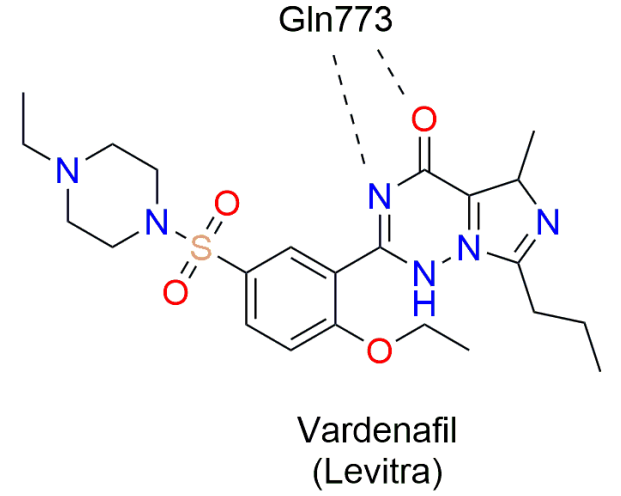
Sildenafil (Viagra)

- ED tedavisi için piyasaya çıkan ilk selektif PDE inhibitörü
- **CYP3A4** ve CYP2C9 ile oluşan yan metabolit piperazin halkasının açılması sonucu oluşan ürünler
- Temel metabolit N-desmetilsildenafil (aktif)
- Piperazin halkasının açılması sonucu inaktif metabolit
- PDE5 $IC_{50}=1.6$



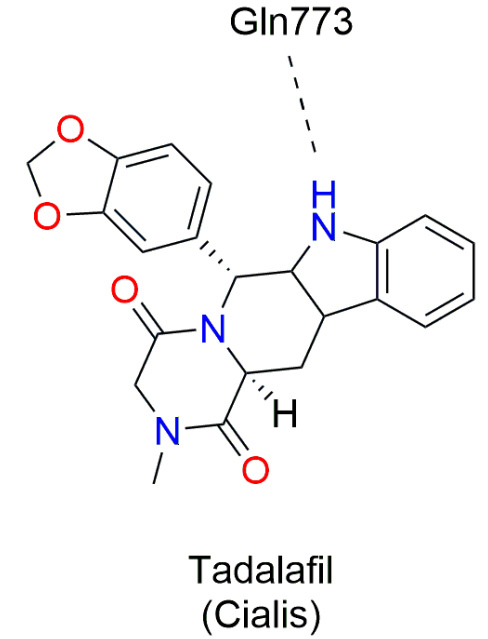
Vardenafil (Levitra)

- ED tedavisi için piyasaya çıkan ikinci selektif PDE inhibitörü
- **CYP3A4** ve CYP2C9 ile oluşan yan metabolit piperazin halkasının açılması sonucu oluşan ürünler
- Temel metabolit N-desmetilsildenafil (aktif)
- Piperazin halkasının açılması sonucu inaktif metabolit
- PDE5 $IC_{50}=0.084$



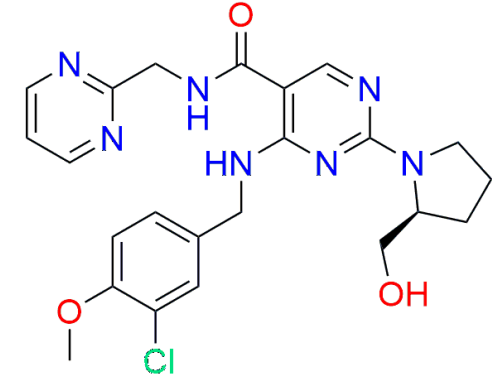
Tadalafil (Cialis)

- ED tedavisi için piyasaya çılan üçüncü selektif PDE inhibitörü
- **CYP3A4** ile oluşan yan metabolit meydana gelmektedir.
- 1,3-benzodioksol halkasının açılması sonucu inaktif metabolitler
- PDE5 $IC_{50}=4$



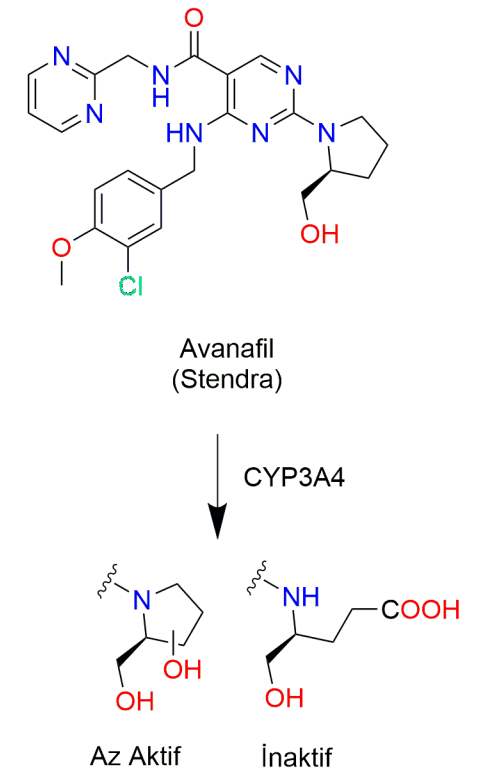
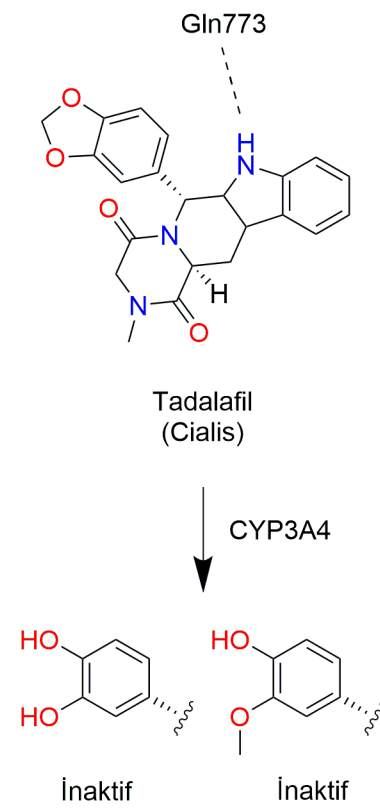
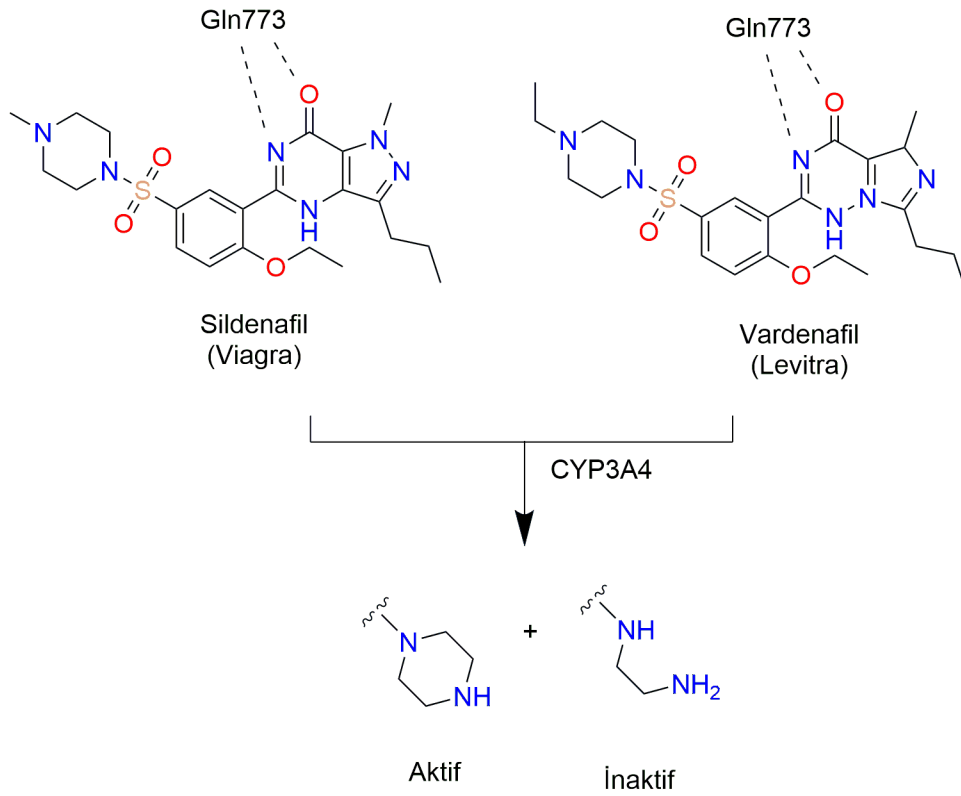
Avanafil (Stendra)

- ED tedavisi için piyasaya çıkan son selektif PDE inhibitörü
- **CYP3A4** ve CYP2C9 ile oluşan yan metabolit meydana gelmektedir.
- Pirolidin halkasının açılması sonucu aktivite azalıyor ya da tamamen inaktif metabolitler meydana geliyor
- PDE5 $IC_{50}=5.2$

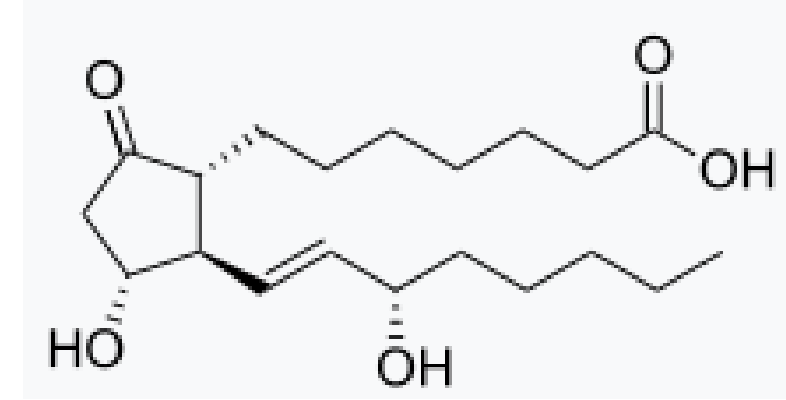


Avanafil
(Stendra)

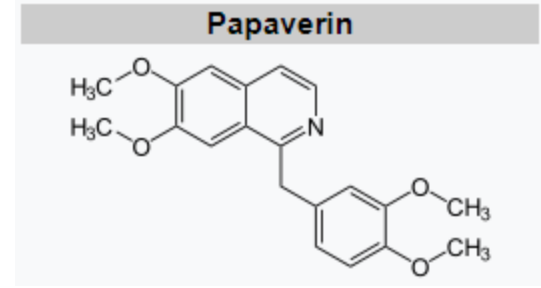
Metabolizma



Prostaglandin E₁

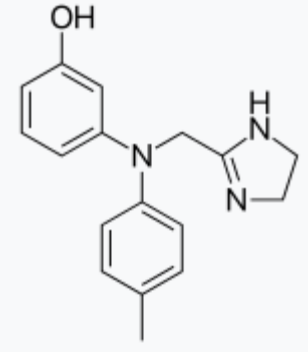


- Prostaglandin E₁ kavernozaal düz kas hücresi yüzeyinde bulunan EP prostaglandin reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir.
- Adenil siklaz yolağı üzerinden ATP den cAMP artışına yol açarak hücre içi Ca düzeyini düşürür ve endotel hücresinde relaksasyon meydana getirir.
- Prostaglandin E1 penil dokuda metabolize edilir.
- Klinik çalışmalarda erektil disfonksiyonlu hastaların %40 ile %70'i intrakavernozaal enjeksiyon uygulamasından fayda görürler.



Papaverin

- İnttrakavernozal olarak erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır.
- Hücre seviyesinde, papaverin nonspesifik fosfodiesteraz enzim inhibitörü olarak cAMP ve cGMP düzeylerinin yükselmesine neden olur. Bunun sonucu olarak da korporal düz kas gevşemesi ve penil ereksiyon gerçekleşir.
- Bunun sonucu olarak da korporal düz kas gevşemesi ve penil ereksiyon gerçekleşir.



Fentolamin

- Kompetetif, non selektif α_1 ve α_2 adrenoreseptör blokeridir.
- Penil kavernoza tonisite noradrenalin vasıtasıyla alfa adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu ile sağlanmaktadır.
- Bu reseptörlerin bloke edilmesinin ereksiyonu sağlayabileceği düşünülmüştür ve bu ajanlar devreye girmiştir.
- Bununla birlikte uygulamalarında ise düşünüldüğü kadar başarılı olmamışlardır.
- Papaverinle kombine olarak kullanım
 - Papaverin + Fentolamin (bimix)
 - Papaverin + Fentolamin + Prostaglandin E1 (trimix)