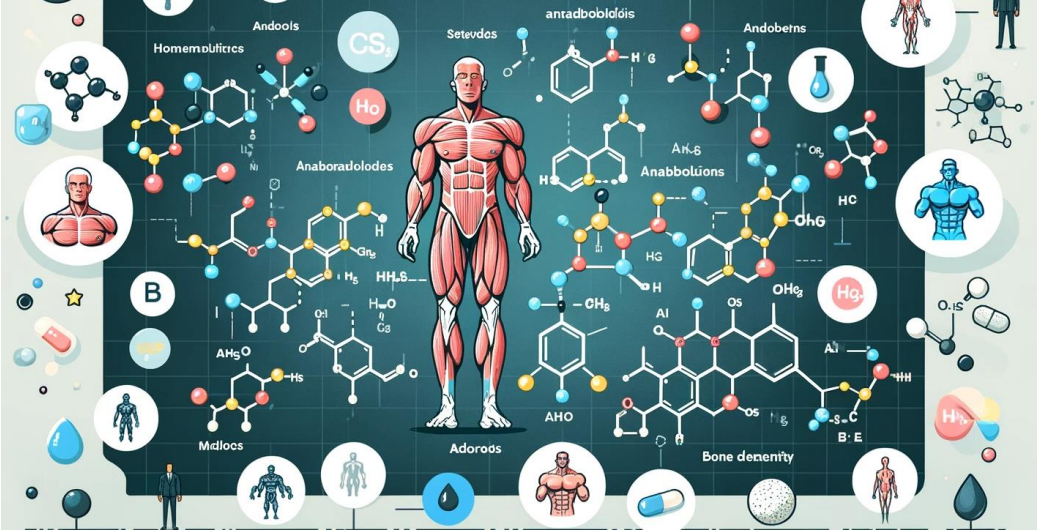




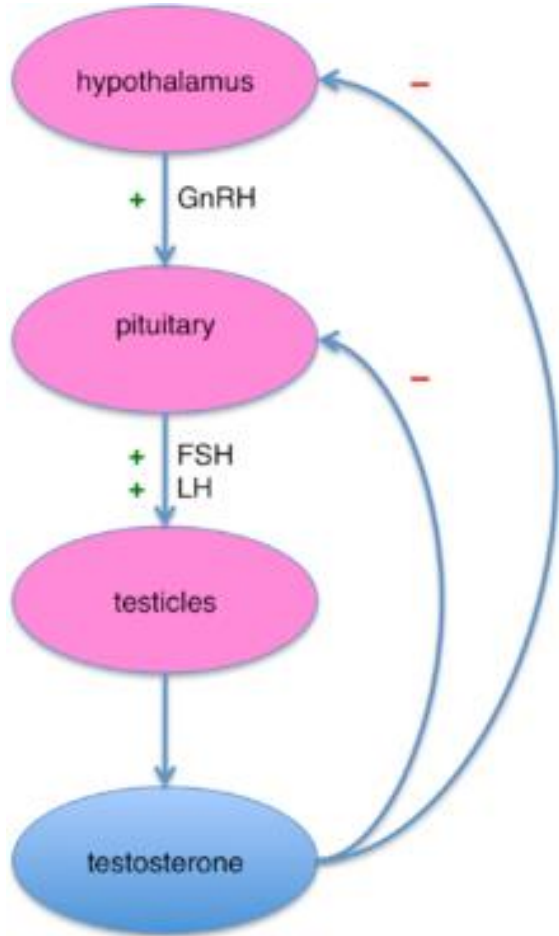
Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ
aolgac@gazi.edu.tr

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Ab.D.

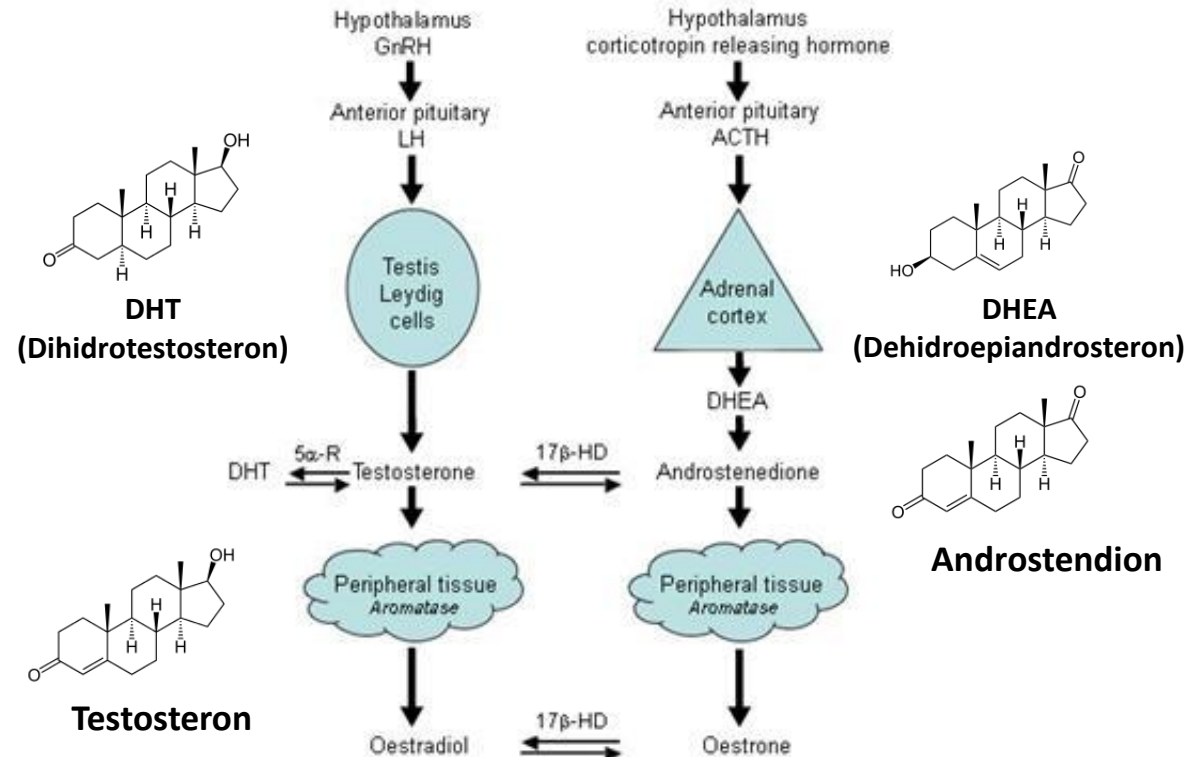
ANDROJENLER



- 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**

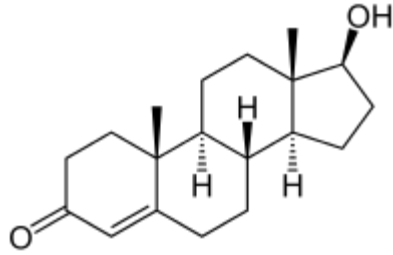
Testosteronun metabolitleri olan **Androsteron**, **DHEA** gibi androjenik **etkili** bileşikler de izole edilmiştir.

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

Testosteron → Etiyokolanon (5 β -androstan türevi)

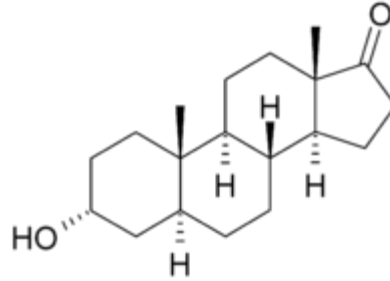
Testosteron → Androsteron

- Konjugatları ile idrarla atılır.



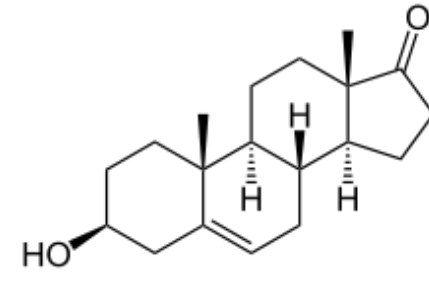
Testosteron

17 β -Hidroksiandrost-4-en-3-on



Androsteron

3 α -Hidroksi-5 α -androstan-17-on

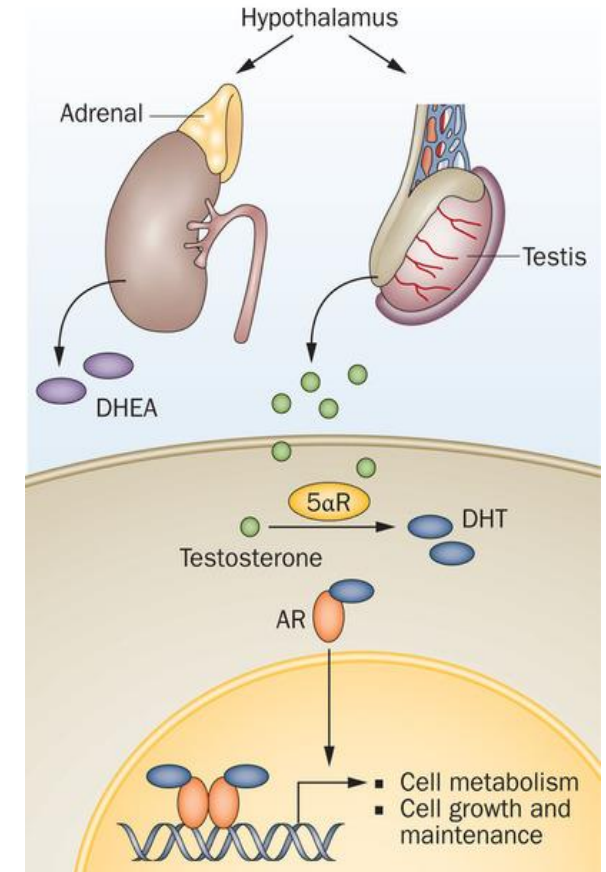
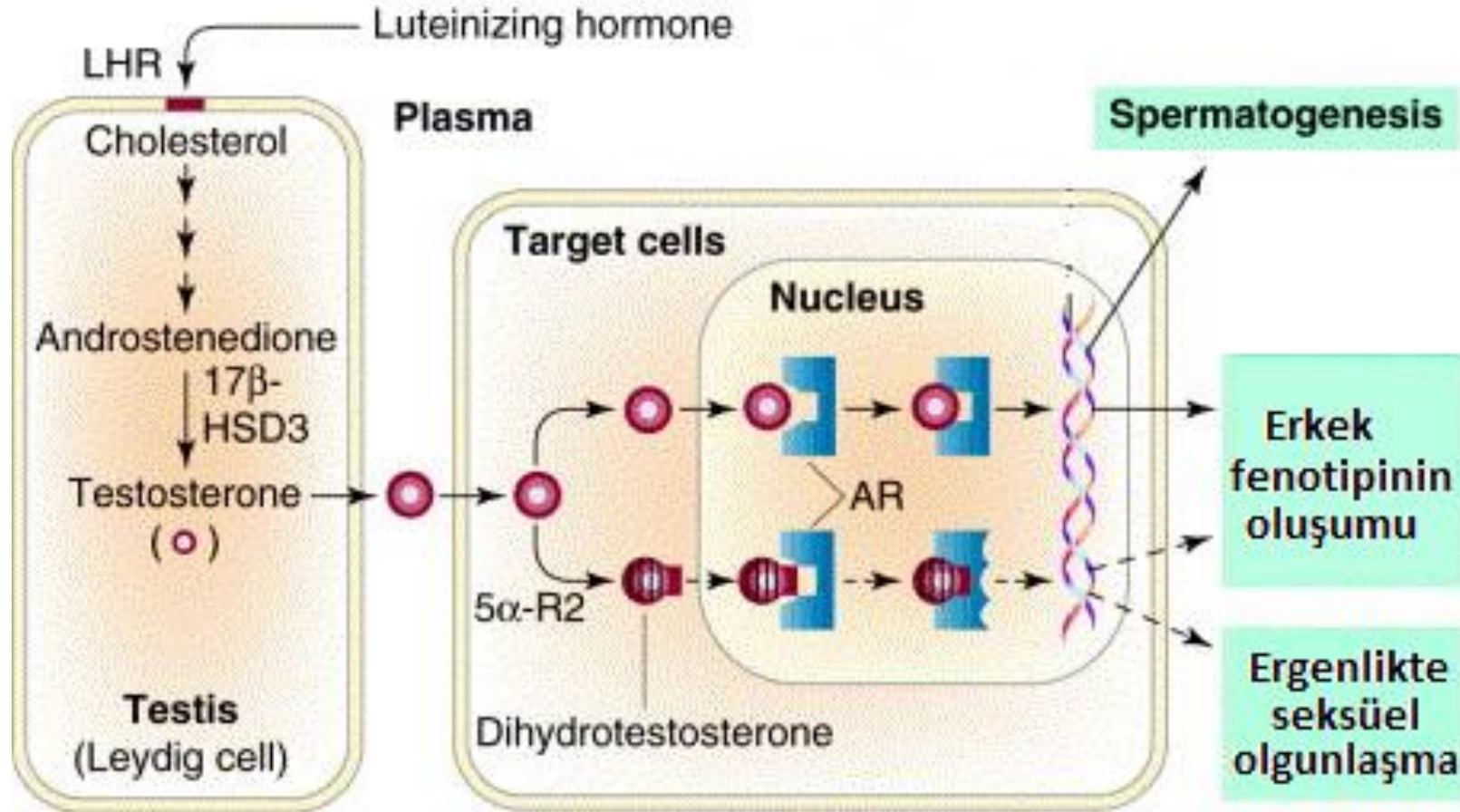


Dehidroepiandrosteron (DHEA)

3 β -Hidroksiandrostan-5-en-17-on

ANDROJENLER

TESTOSTERON : ETKİ MEKANİZMASI



ANDROJENLER

TESTOSTERON : ETKİLERİ

ANDROJENİK ETKİLERİ

ERGENLİK DÖNEMİ

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

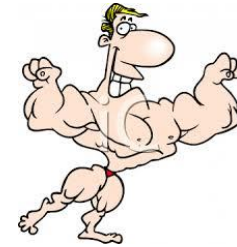
OLGUNLUK DÖNEMİ

- 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

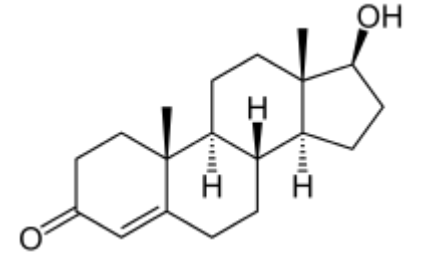
- Ameliyat, yanık, kırık, enflamasyon sonrası yara tedavisinde
- Doku yapımı hızlanır, hastanın iştah ve ağırlığı artar
- Prostat ve meme kanserinde **X**
- Hamilelikte **X**

- 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

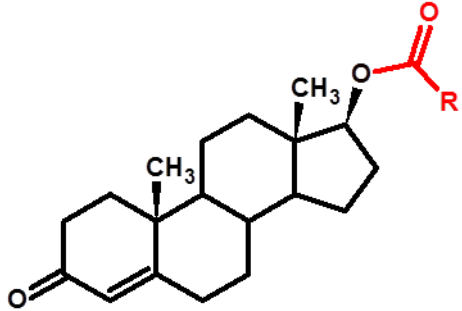
Testosteron, ilk geçiş eliminasyonuna uğradığı için oral aktivitesi çok az.

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

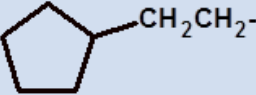
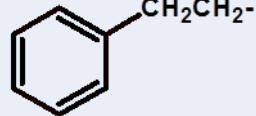


Testosteron

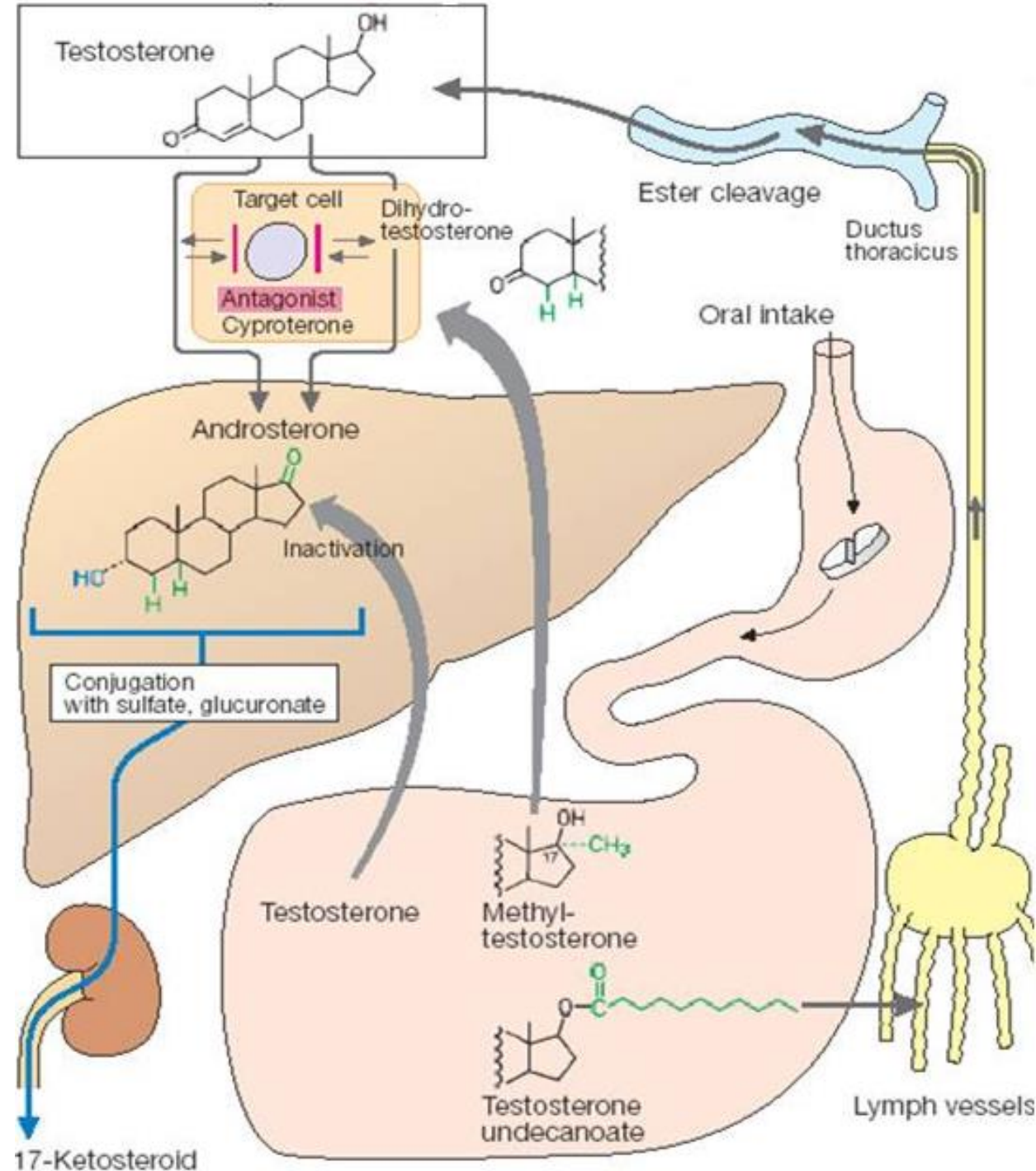
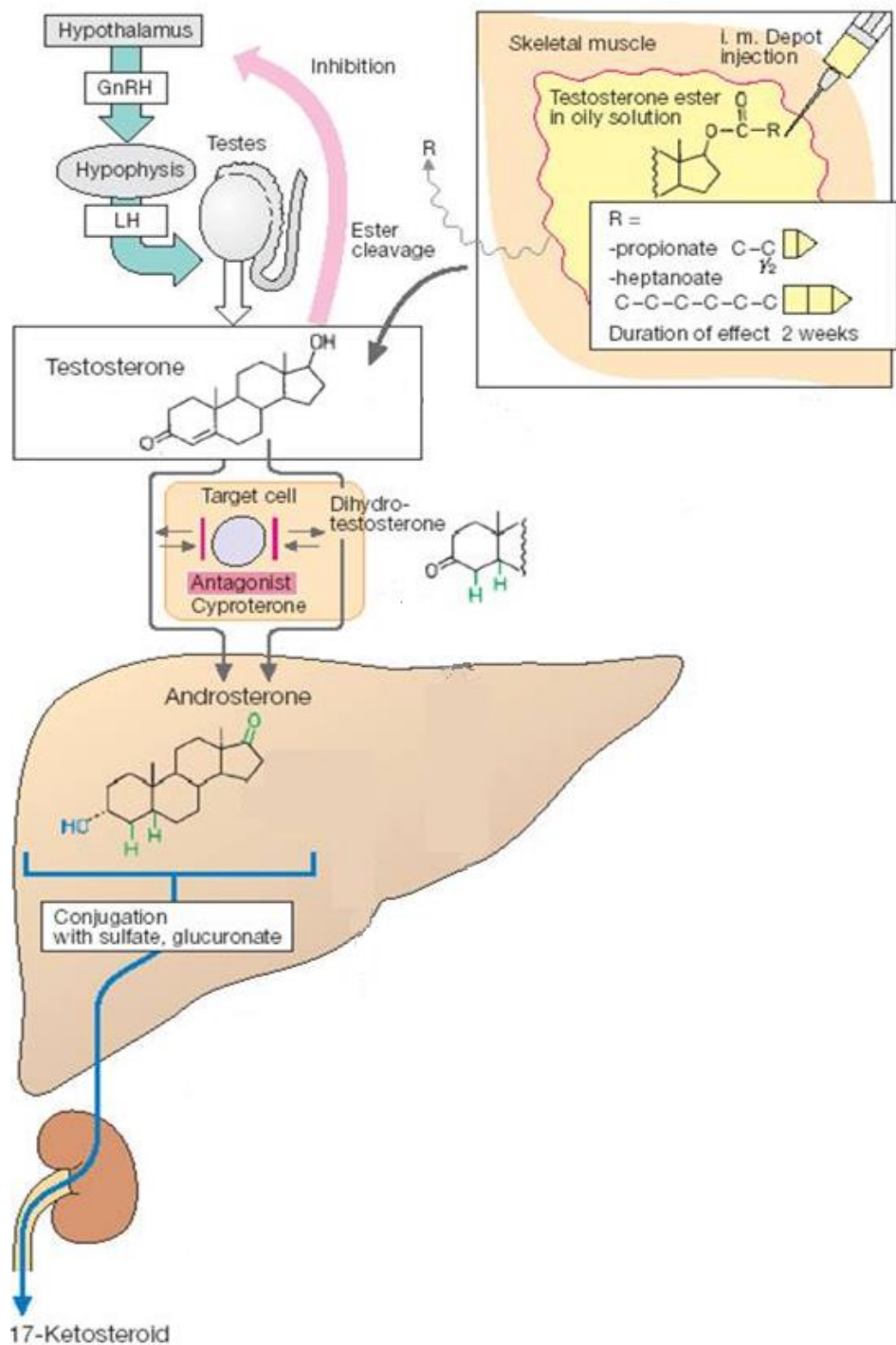
17β-Hidroksiandrost-4-en-3-on



Testosteron esterleri

CH_3CH_2-	Testosteron propiyonat
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$	Testosteron enantat
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2-$	Testosteron dekanoat
	Testosteron sipiyonat
	Testosteron fenilpropiyonat
$(\text{CH}_3)_2\text{CCH}_2\text{CH}_2-$	Testosteron izokaproat

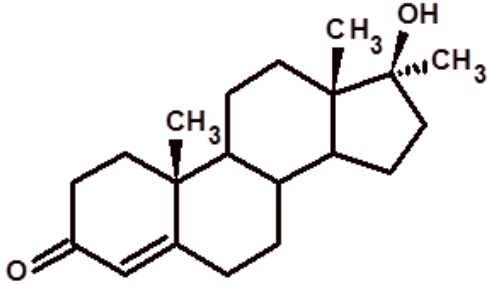




ANDROJENİK VE ANABOLİK İLAÇLAR

- **17 α -Alkil Androjenler**

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



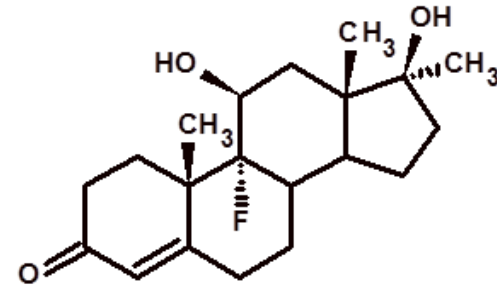
Metiltestosteron

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

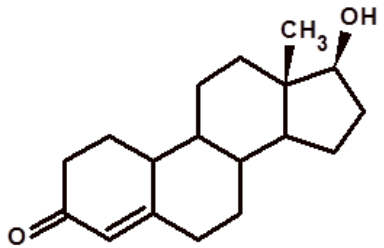


Fluksimesteron

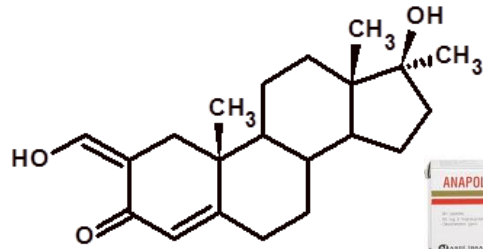
9 α -Floro-17 α -metil, 11,17 β -dihidroksiandrost-4-en-3-on
1:2



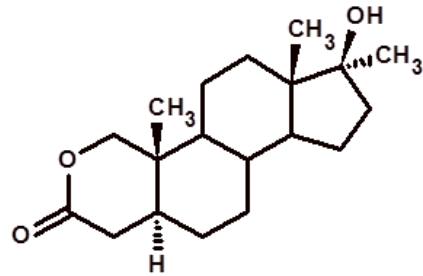
ANDROJENİK VE ANABOLİK İLAÇLAR



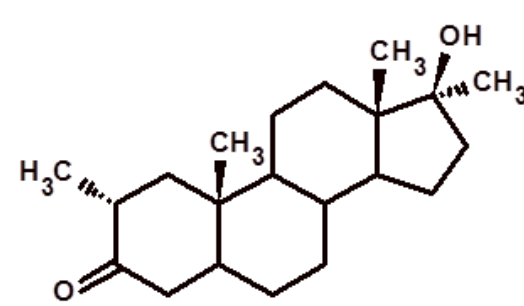
Nandrolon (1:3)



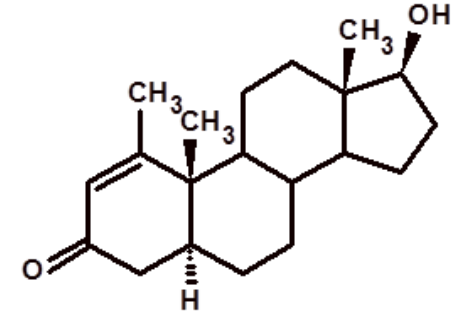
Oksimetolon (1:2.5)



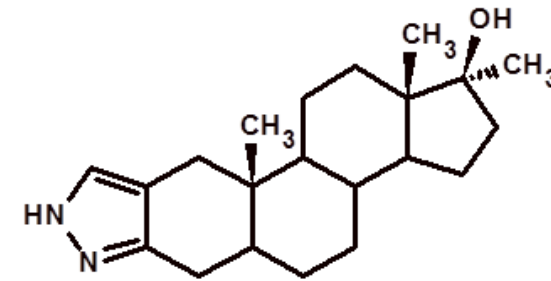
Oksandrolon (1:13)



Dromostanolon (1:3)

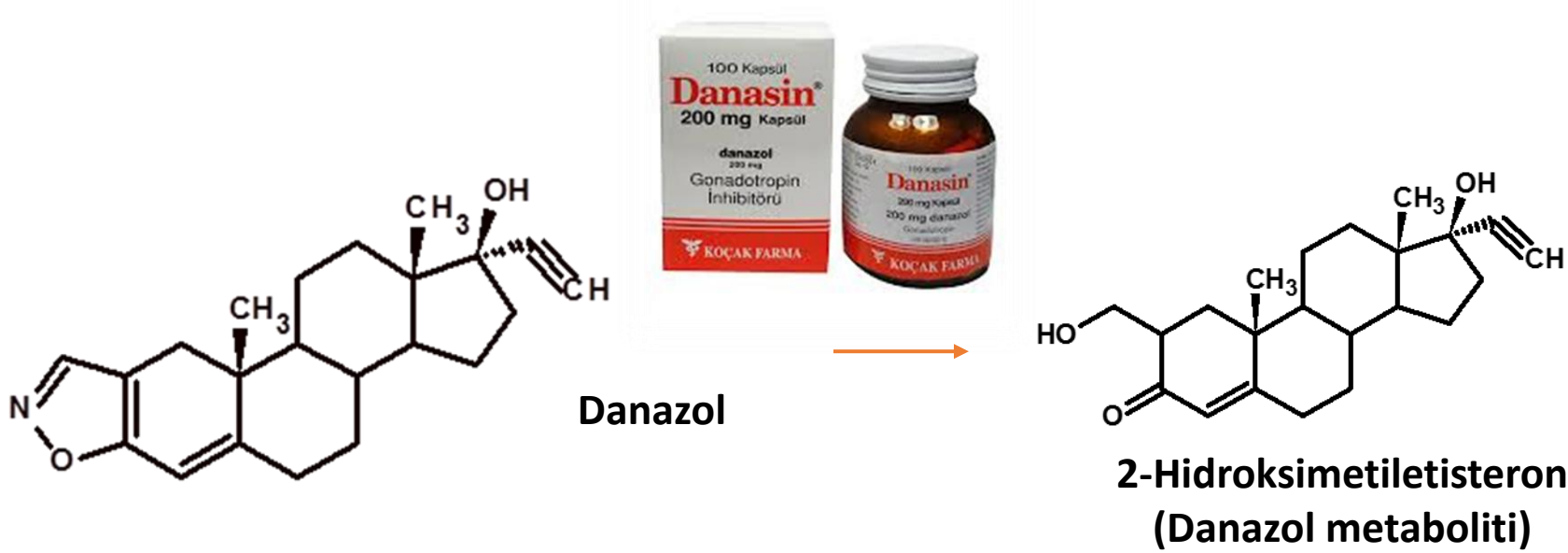


Metenolon (1:2)

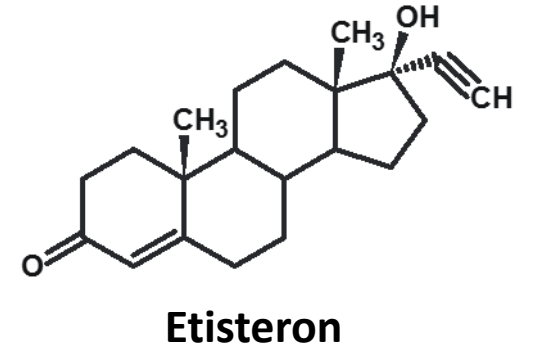


**Stanozolol
1:11**

ANDROJENİK VE ANABOLİK İLAÇLAR

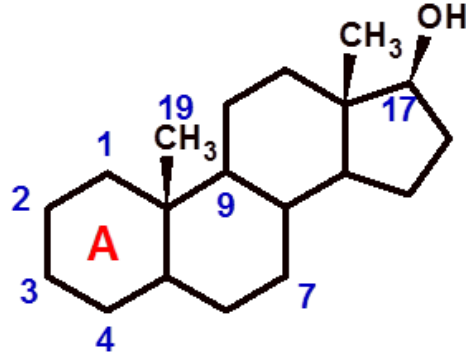


- Zayıf androjenik etki
- Güçlü antigonadotropik etki (FSH ve LH salınımını baskılar)
- Androjenlerin ve östrojenlerin periferik reseptörlere bağlanmasını inhibe eder
- Endometriyozis, Fibrokistik meme hastalıkları, Jinekomasti tedavisinde
- Muskulen etkilerinden dolayı kullanımı limitli



ANDROJENİK VE ANABOLİK İLAÇLAR

YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ



ANDROJENİK ETKİ

- $17\beta\text{-OH} \rightarrow$ ester: etki süresi $\uparrow$
- $9\alpha\text{-X}$
- 3-okso veya $3\alpha\text{-OH}$
- 19-nor androjenik etkiyi $\downarrow$

ANABOLİK ETKİ

- $17\alpha\text{-alkilasyon}$ (oral aktivite)
- $7\alpha\text{-CH}_3$
- 19-nor
- 1-CH_3
- 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.



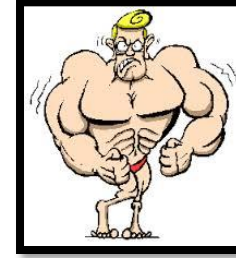
YAN ETKİLER

Kısa dönem kullanımda

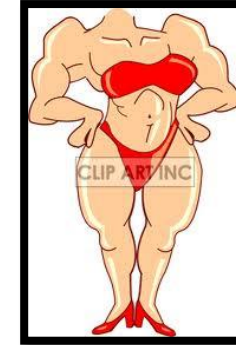
- Akne
- Hızlı kilo alımı
- İnsomnia
- Baş ağrısı
- Ayak ve eklemlerde şişme
- Saç dökülmesi
- Yağlı deri
- Depresyon
- Agresif davranışlar

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



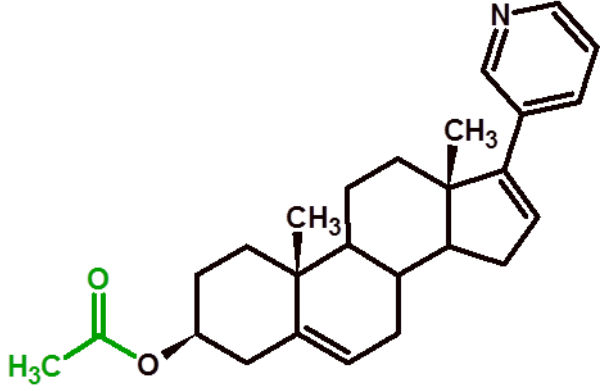
ANDROJEN ANTAGONİSTLERİ

- 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.

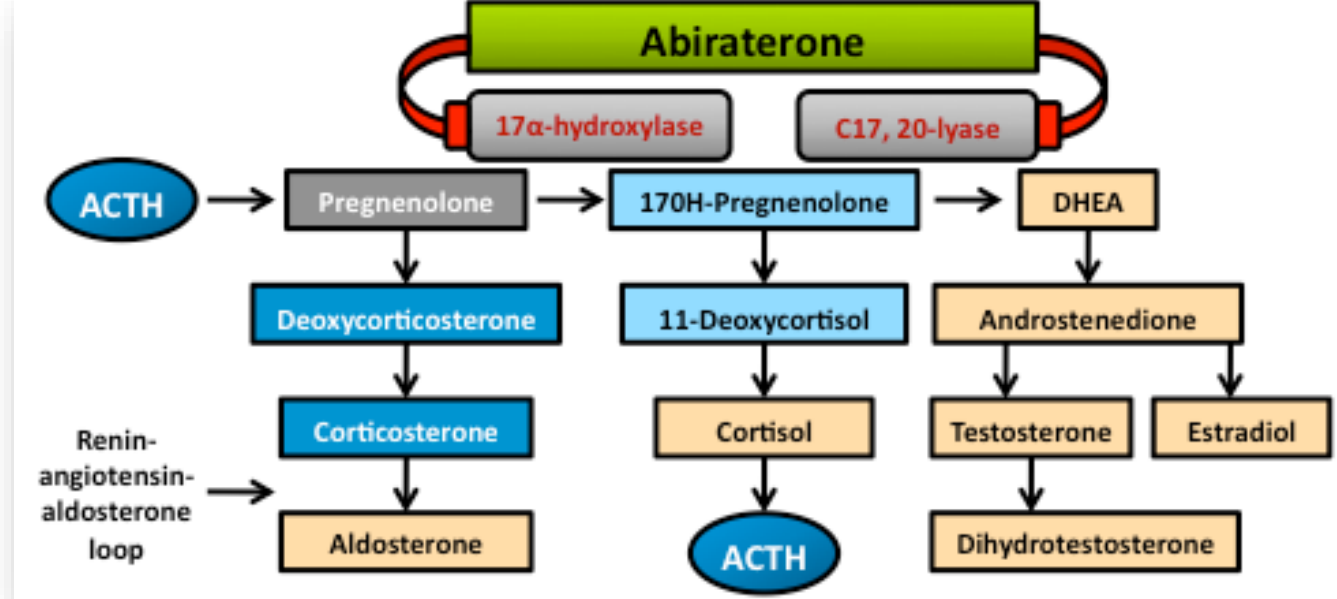
Reseptör blokörleri	5 α -Redüktaz inhibitörleri	Sentez inhibitörleri
Siproteron Spironolakton Flutamit Bikalutamit Enzalutamit Simetidin	Finasterid Dutasterid	Abirateron Ketokonazol

ANDROJEN ANTAGONİSTLERİ

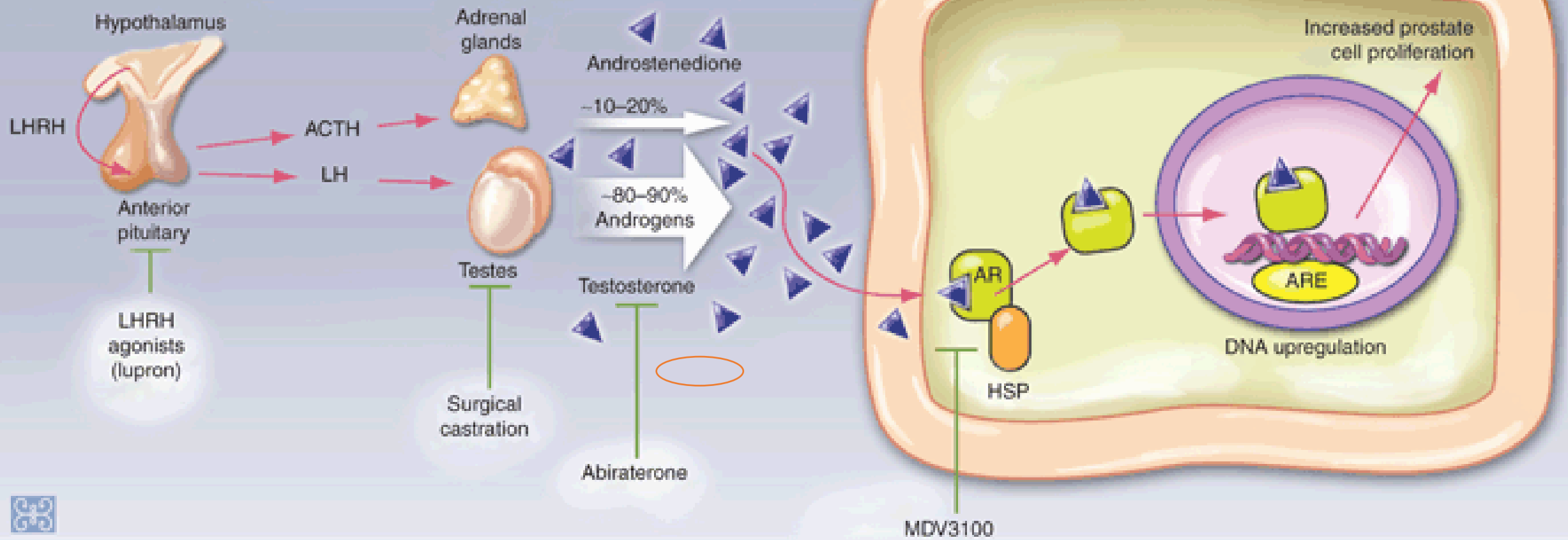
SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ



Abirateron asetat



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

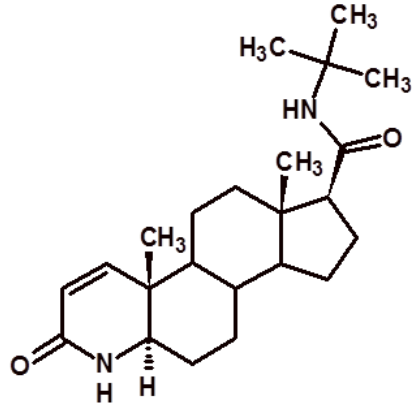


ANDROJEN ANTAGONİSTLERİ

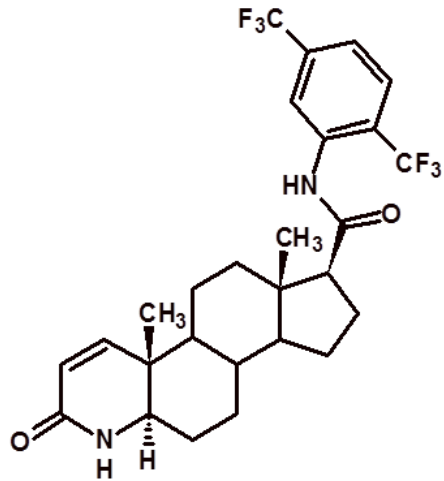
5- α REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

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

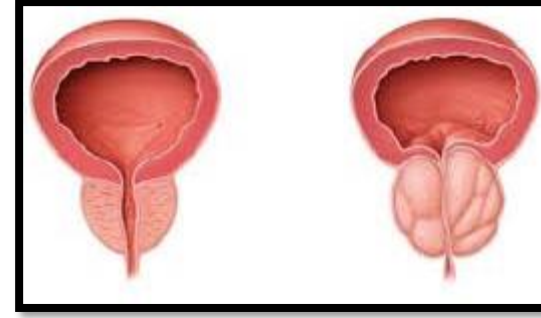
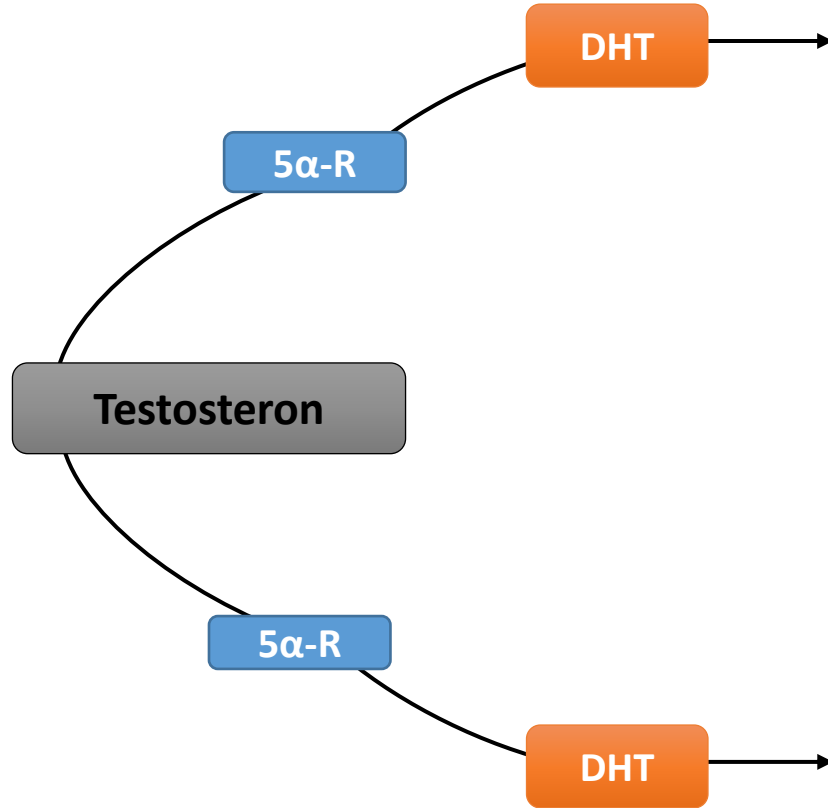
Finasterid : Selektif 5AR2 inhibitörü

Düşük dozlarda İyi Huylu Prostat Hiperplazisi (BPH),
yüksek dozlarda prostat kanseri tedavisinde kullanılır.

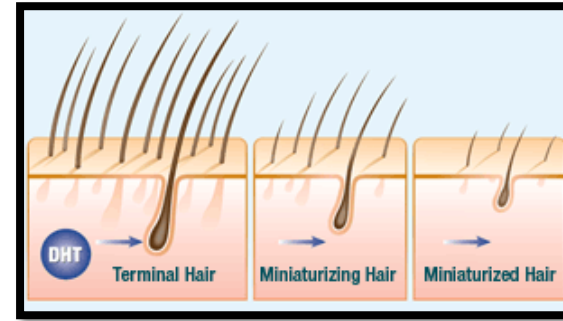
Ayrıca birçok ülkede erkek tipi kellik tedavisi için onayı bulunmaktadır.

Dutasterid : 5AR1 ve 5AR2 inhibitörü

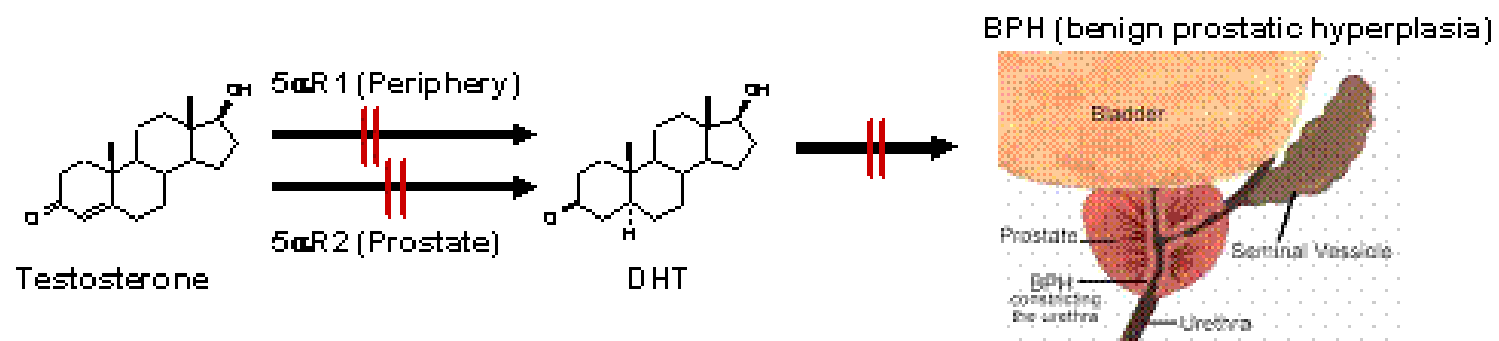
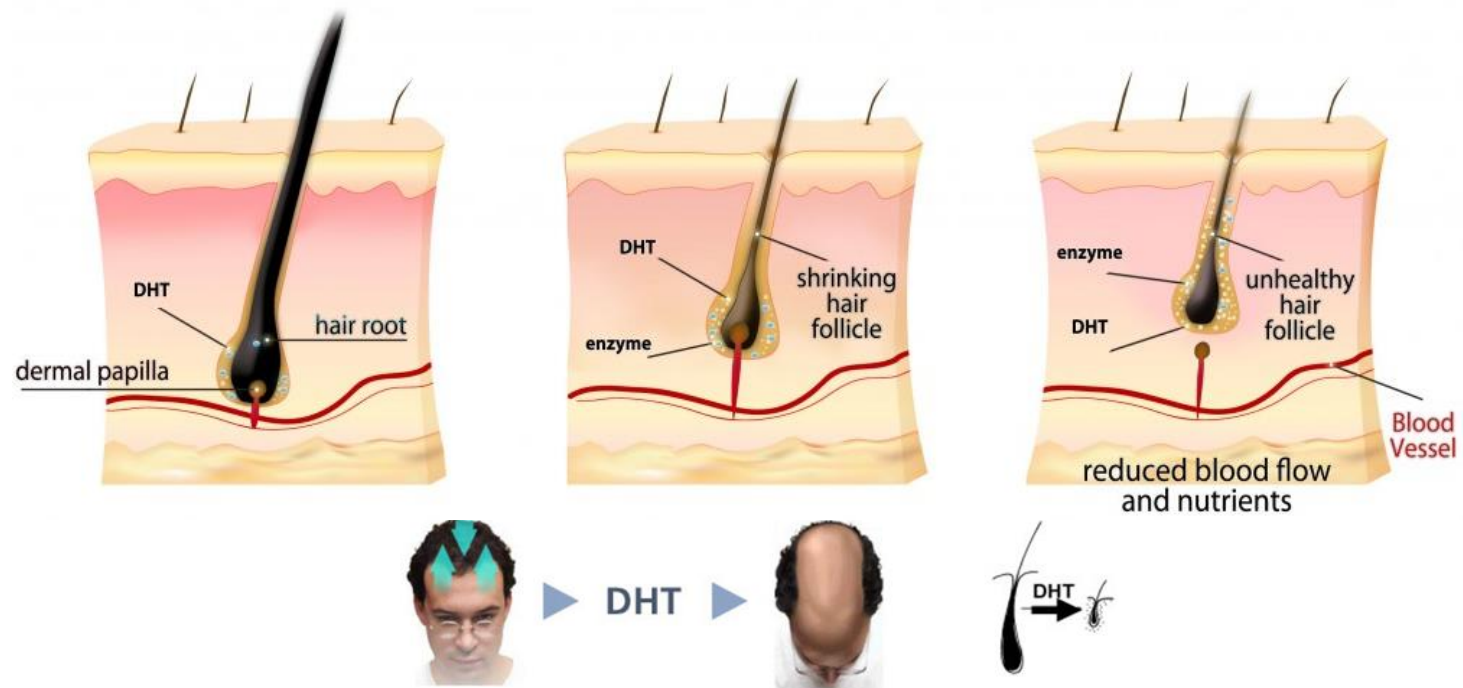
Prostat büyüklüğünü azaltarak, semptomları hafifleterek, üriner akışı
iyileştirerek BPH tedavisinde ve ilerlemeyi durdurmada kullanılır.



Prostat büyümesi

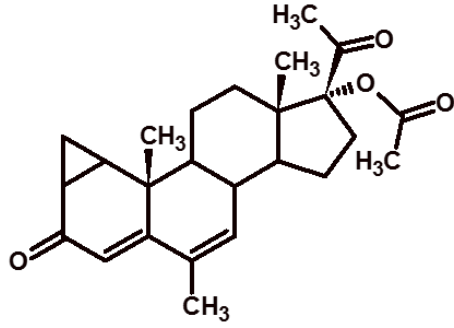


Tüylerin zayıflaması



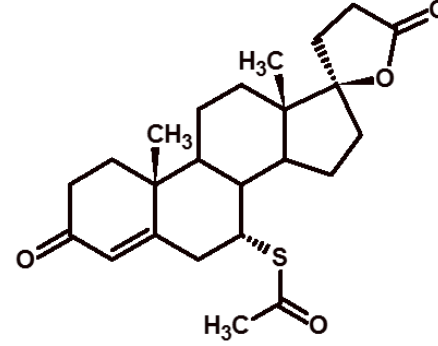
ANDROJEN ANTAGONİSTLERİ

RESEPTÖR BLOKERLERİ



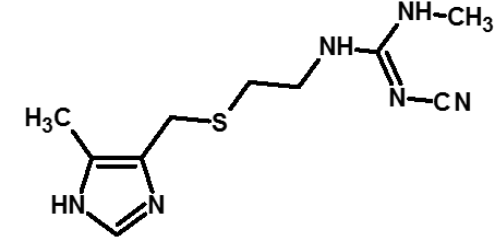
Siproteron

- 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.

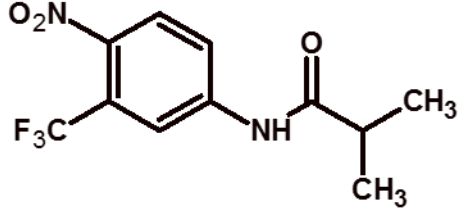


Simetidin

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

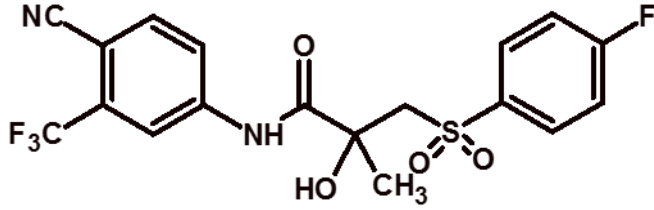
ANDROJEN ANTAGONİSTLERİ

RESEPTÖR BLOKERLERİ



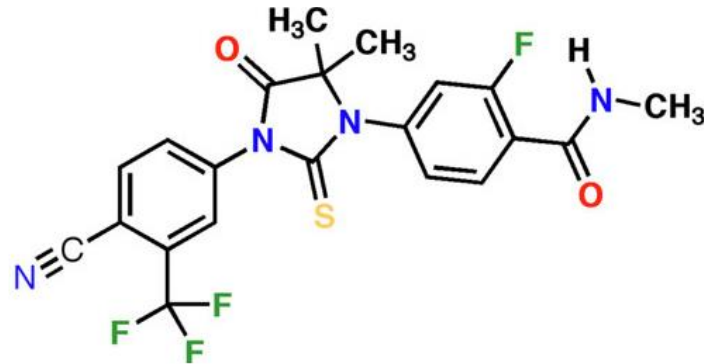
Flutamit

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



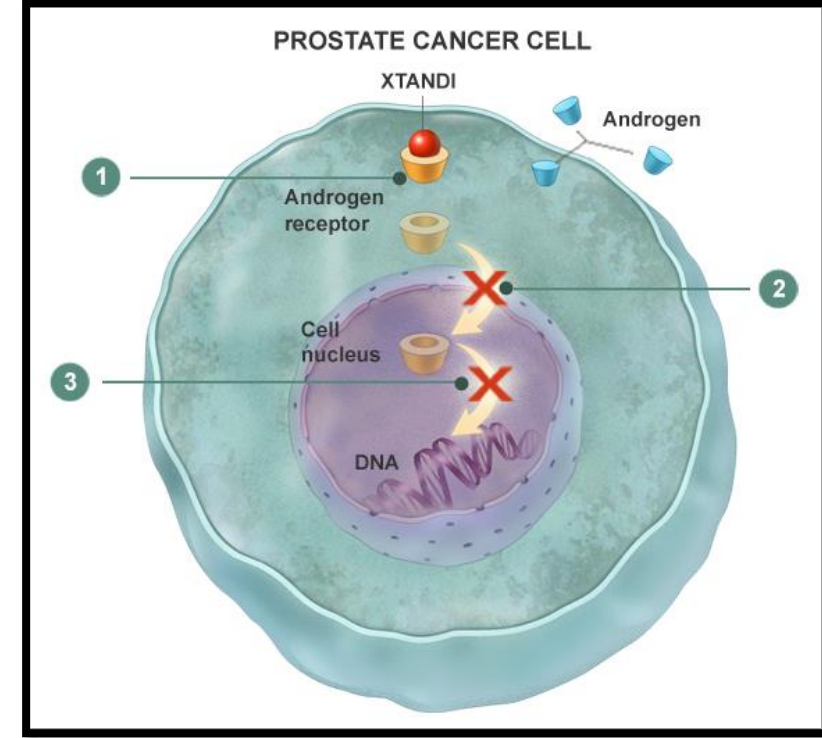
Bikalutamit

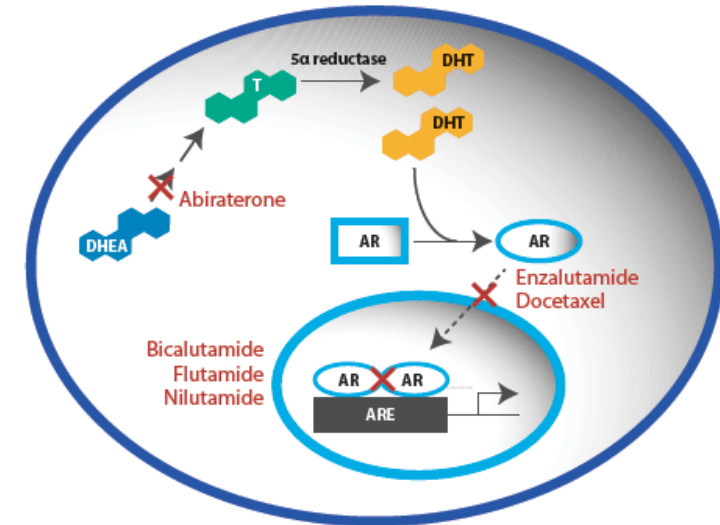
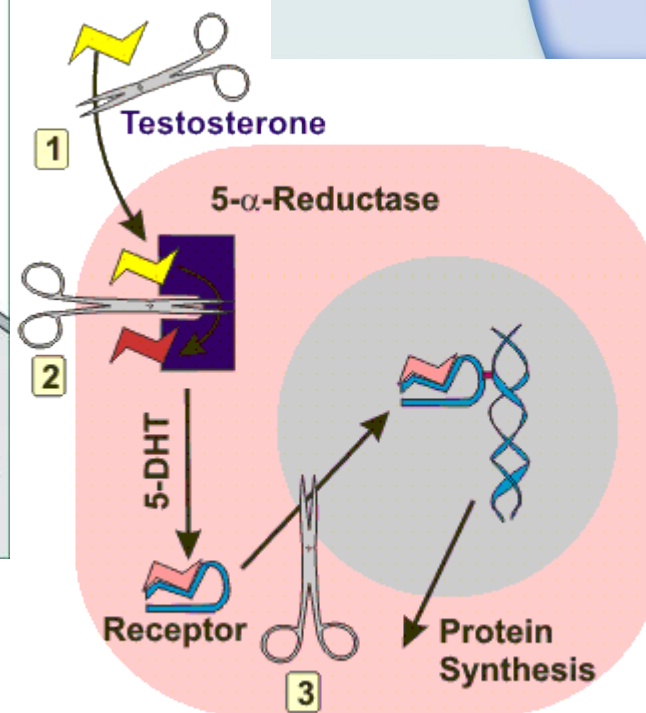
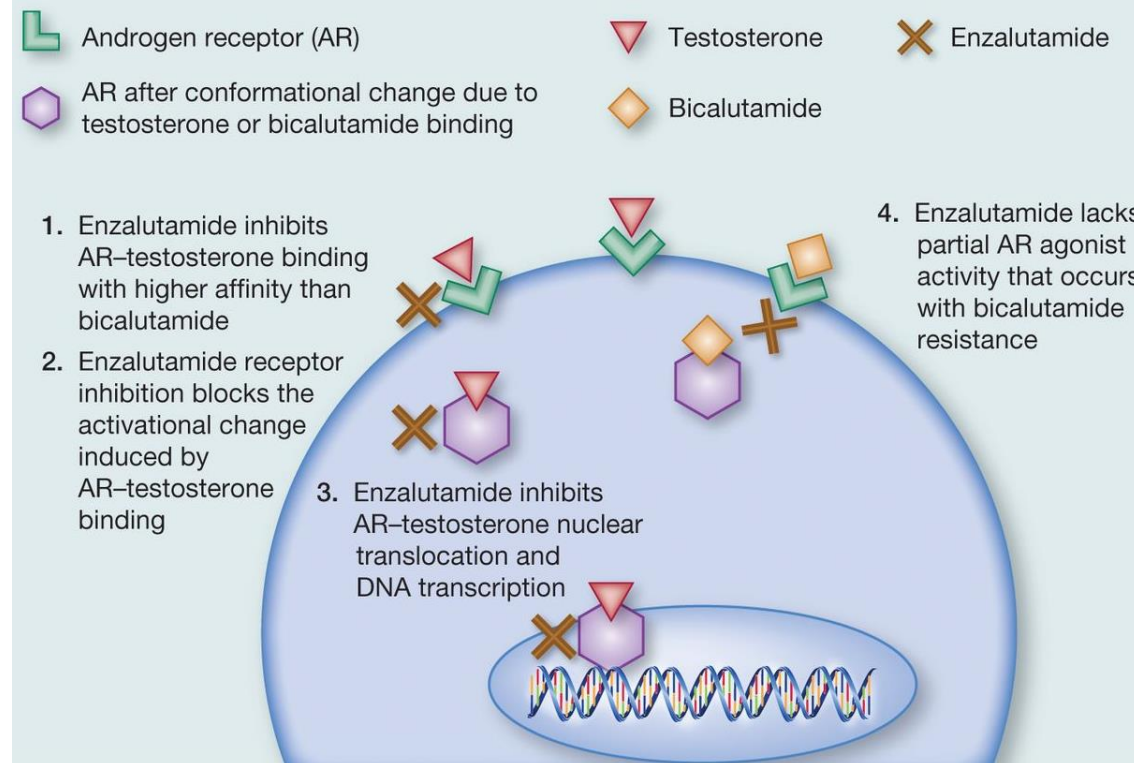
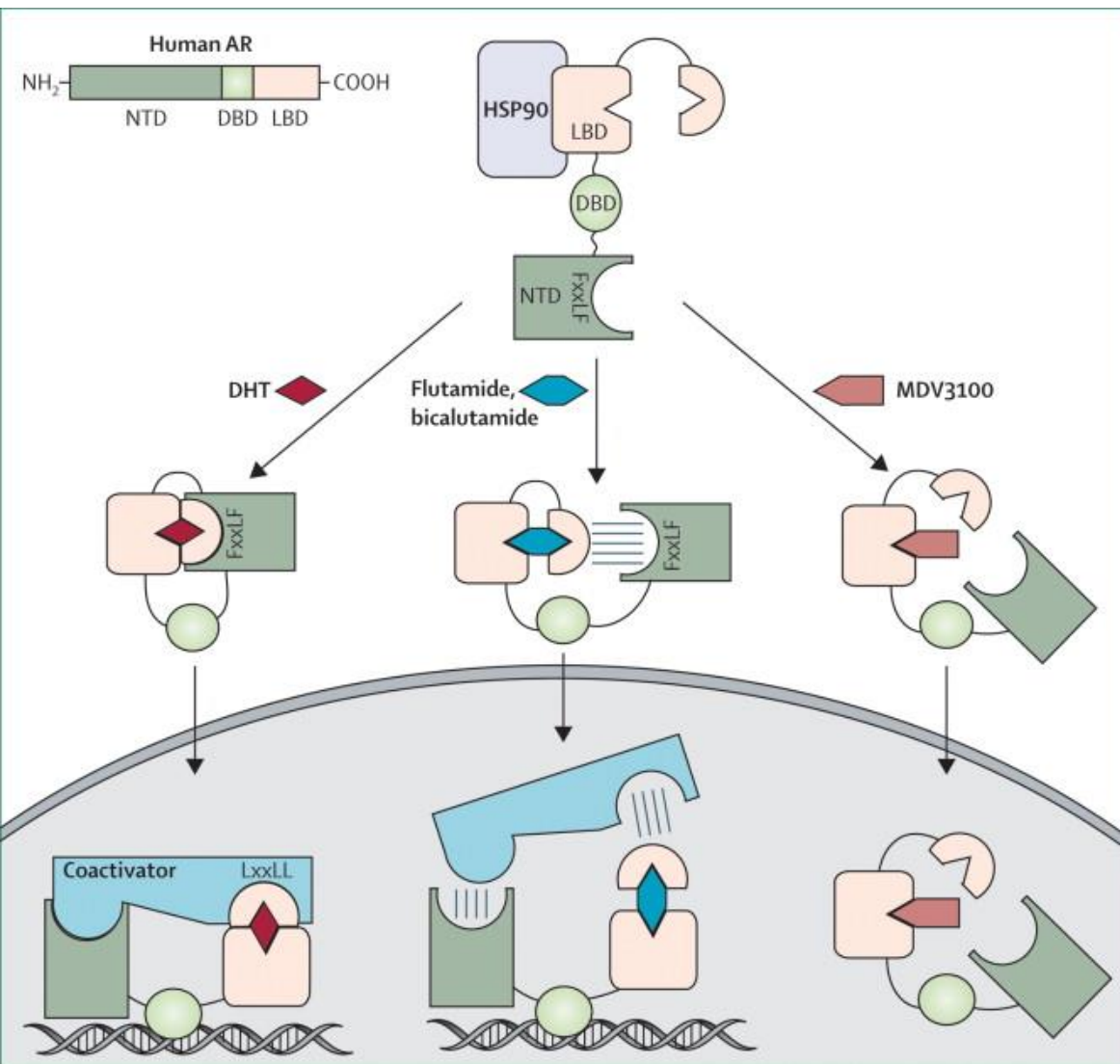
N-[4-siyano-3-(triflorometil)fenil]-3-[(4-florofenil)sülfonil]-2-hidroksi-2-metilpropanamit



Enzalutamit

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





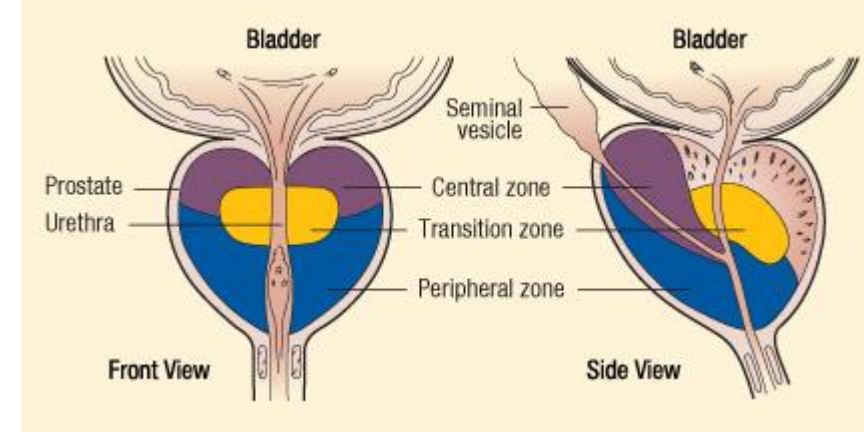
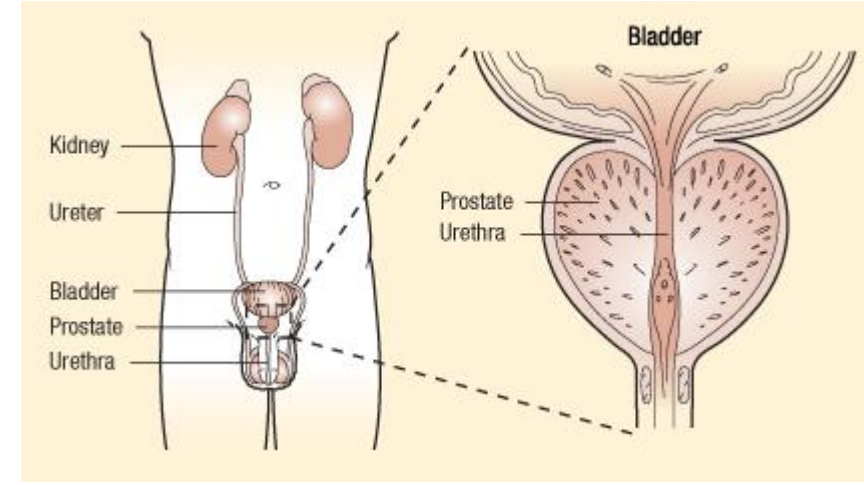
Prostat Bezi

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

Merkez tabaka

Orta tabaka → Benign Prostat Hiperplazisi

Periferal tabaka → Prostat kanseri



Prostat Bezi

Benign Prostat Hiperplazisi (Benign 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 ürिनasyonun kesilmelere uğramasına neden olur.

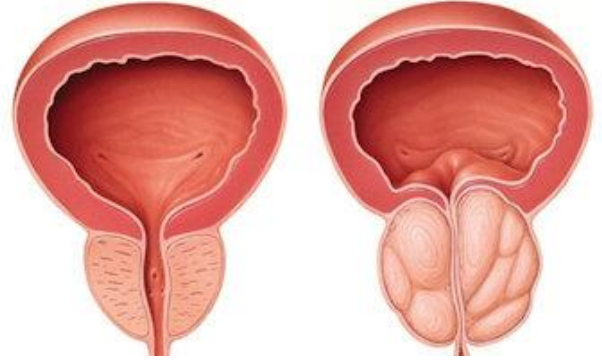
50 yaşın üzerindeki erkeklerde yaygındır.

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

BPH tedavisinde kullanılan 2 temel ilaç sınıfı var

α_1 - Adrenerjik Antagonistler

5 α -redüktaz inhibitörleri



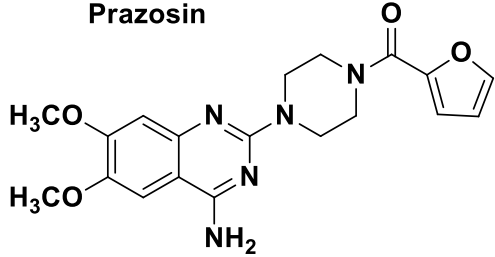
Prostat Bezi Hastalıkları

Bening Prostat Hiperplazisi (Bening Prostat Bezi Büyümesi)

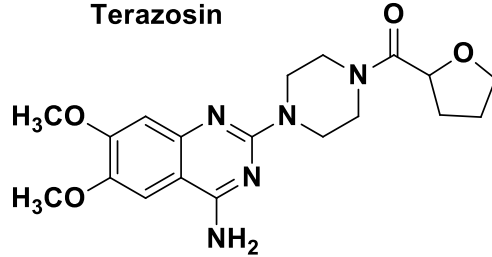
α_1 - Adrenerjik Antagonistler

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

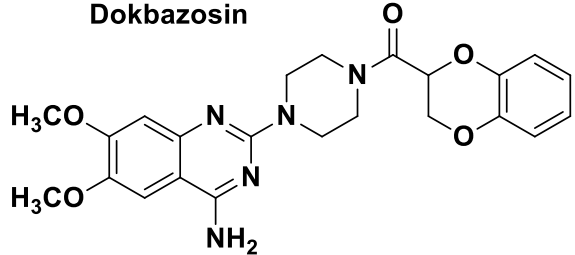
Prazosin



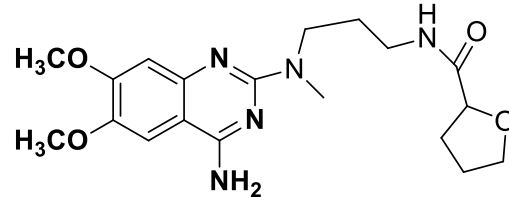
Terazosin



Dokbazosin



Alfuzosin

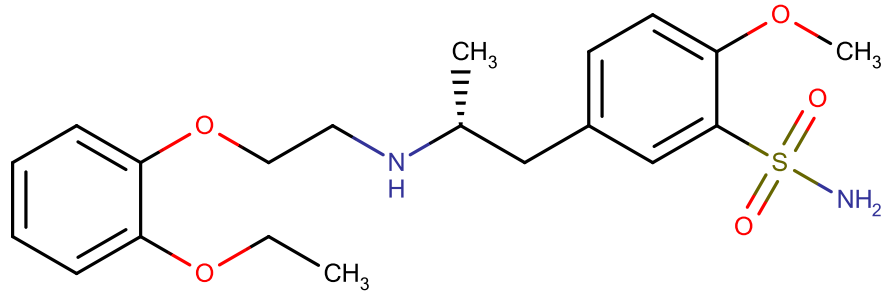


- Kinazolin yapısında antihipertansif bileşiklerdir.
- Üç α_1 -adrenoseptör alt tipi vardır (α_{1a} , α_{1b} , α_{1c}). α_{1a} -Adrenoreseptör alt tipi prostatik ve üretral düz kaslarda baskın olarak eksprese edilen reseptörlerdir.
- Piperazin halkasının 4 nolu azot atomuna bağlı grupta farklılık gösterirler.

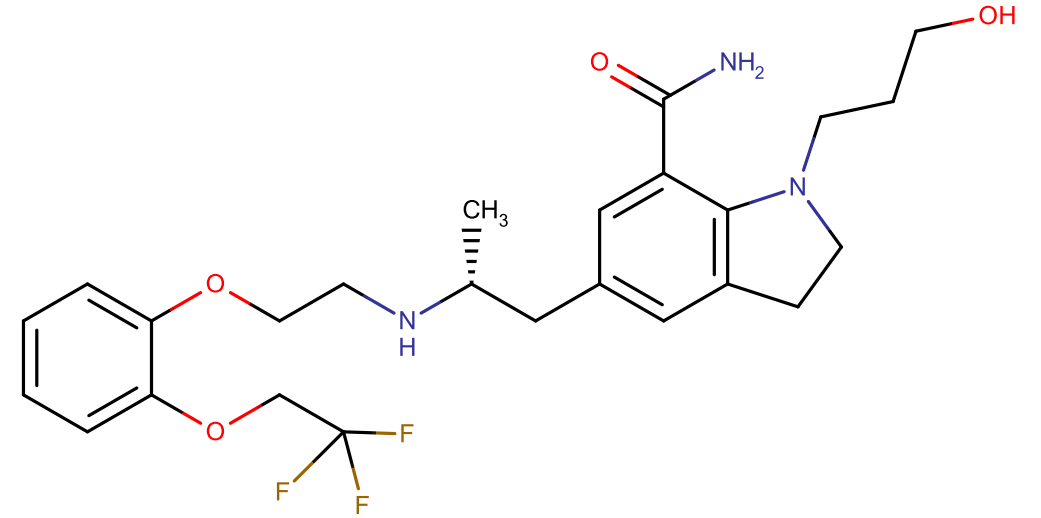
Prostat Bezi Hastalıkları

Bening Prostat Hiperplazisi (Bening Prostat Bezi Büyümesi)

α_1 - Adrenerjik Antagonistler



Tamsulosin

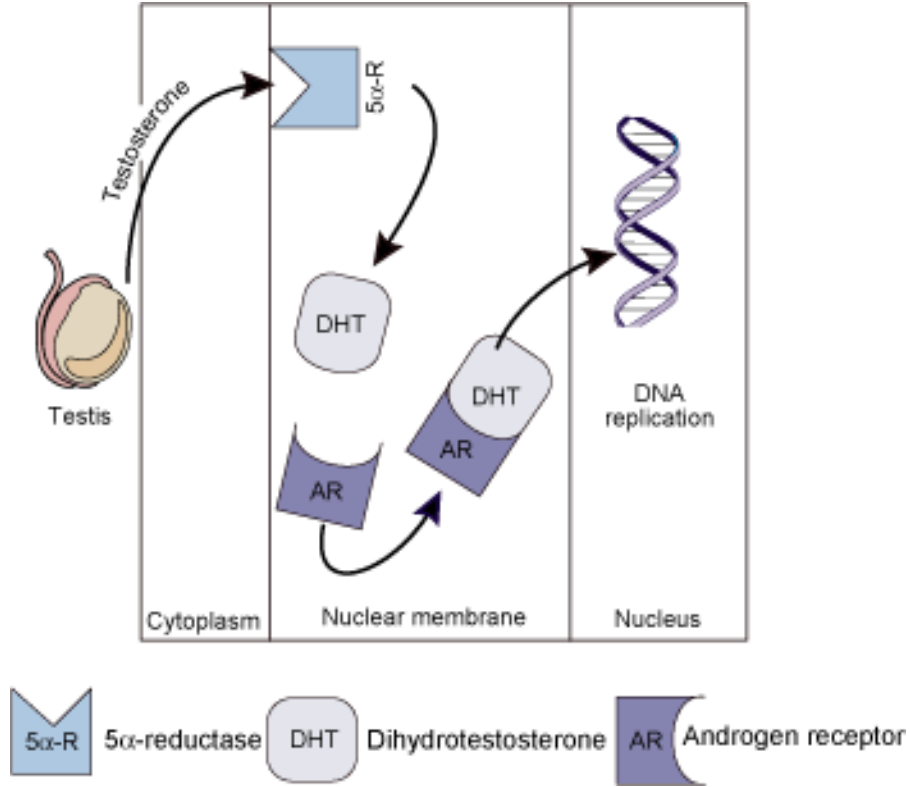


Silodosin

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.

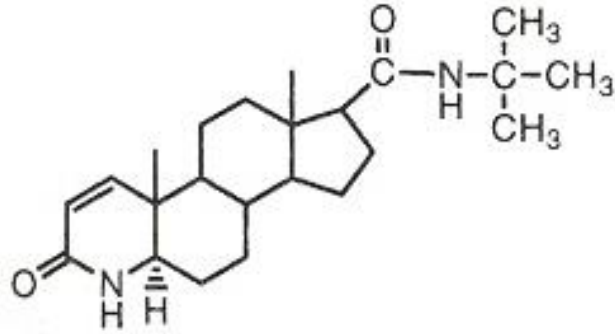
Bu bağlanma büyüme ve proliferasyonunda dahil olduğu hücre fonksiyonlarını aktive eder.

Prostat Bezi Hastalıkları

Bening Prostat Hiperplazisi (Bening Prostat Bezi Büyümesi)

- 5-alfa-redüktaz inhibitörleri

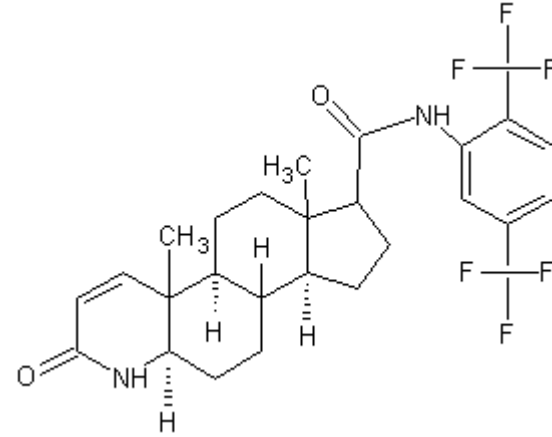
Finastride (Proscar)



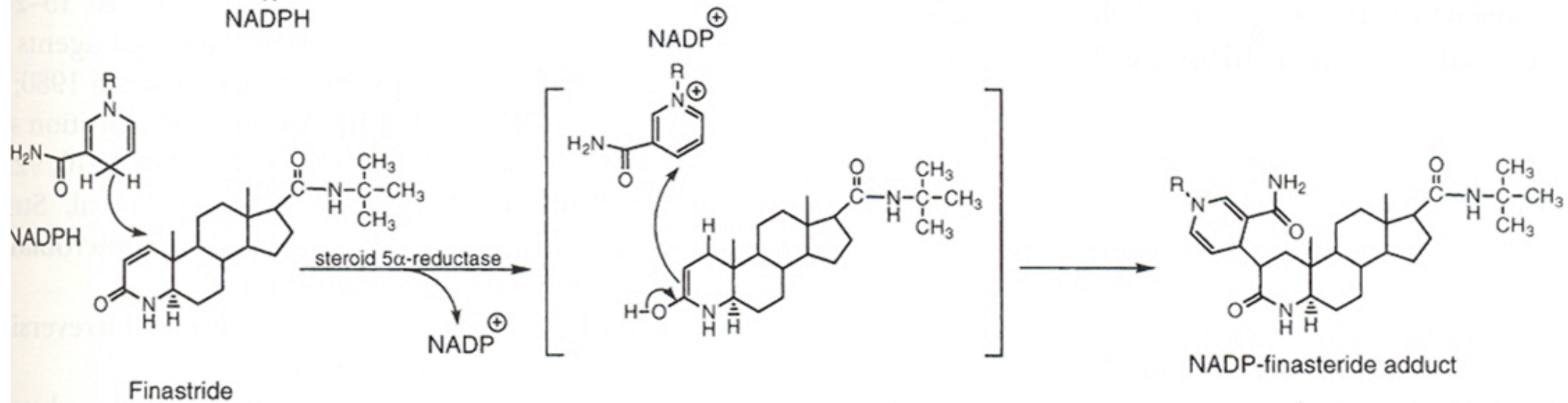
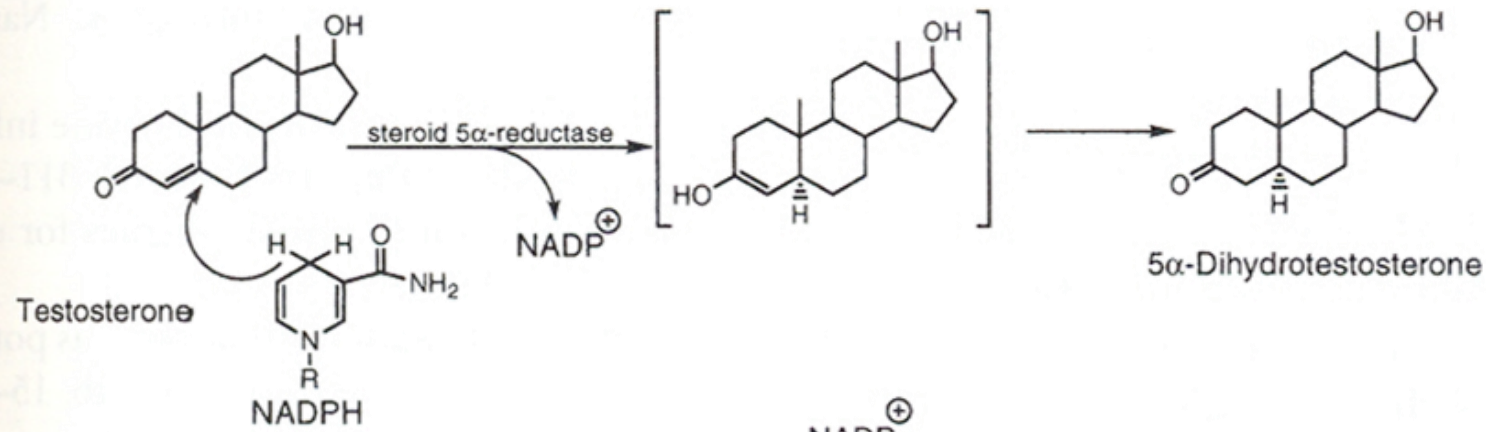
5-alfa-redüktaz enziminin inhibitorü olarak FDA tarafından onaylanan ilk bileşiktir. 4-azasteroid yapısındadır.

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

Dutasteride (Avodart)



Dutasteride, 5-alfa-redüktaz enziminin inhibitorüdür. (5ARI) tip 1 ve 2 izoenzimlerinin her ikisini de 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.

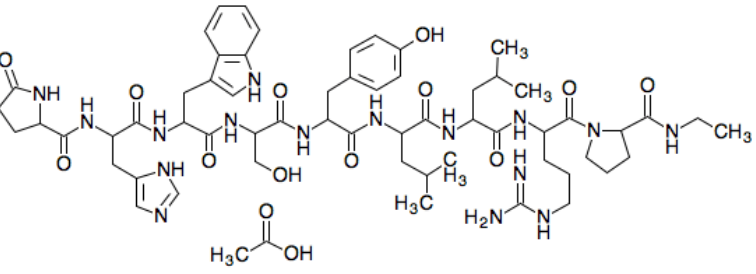
Her yaştaki erkekte görülebilir.

Hayatı tehdit edici değildir.

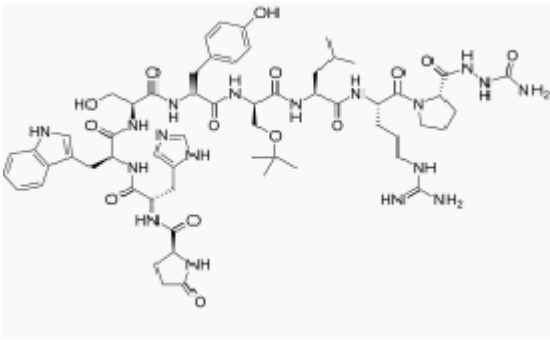
Lüteinize Edici Hormon Salıcı Hormon (LHRH) Tedavisi

- 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 azlmasına 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

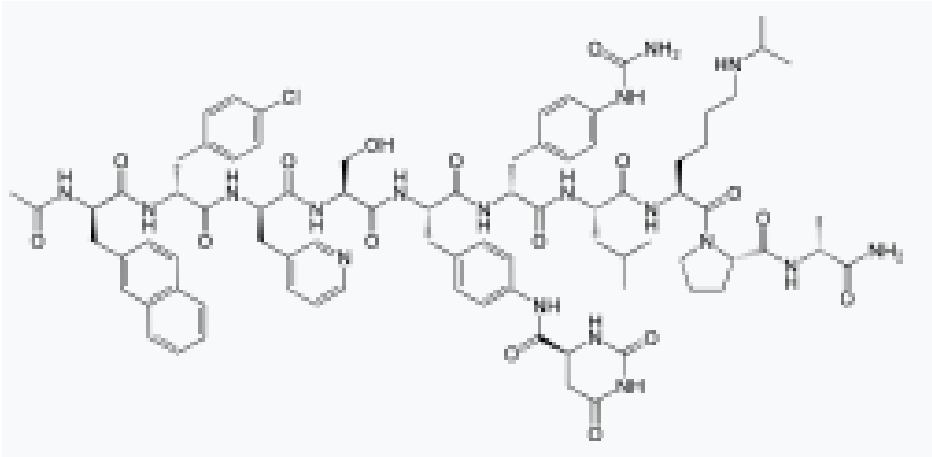


Löprolit



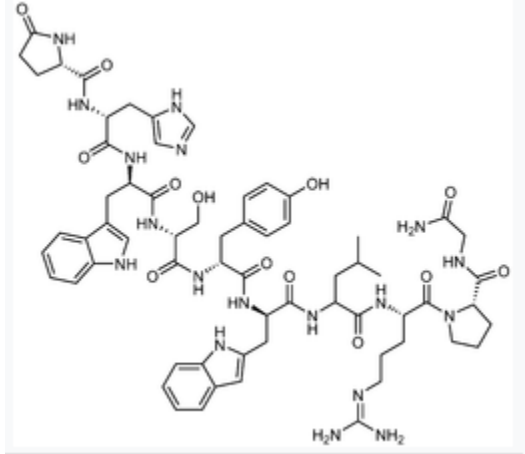
Goserelin

LHRH antagonist

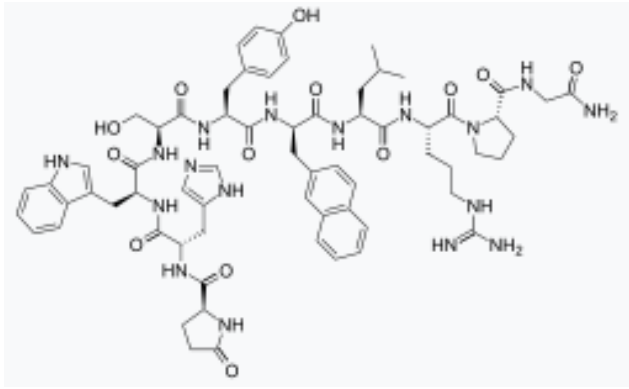


Degareliks

Triptorelin



Nafarelin



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.

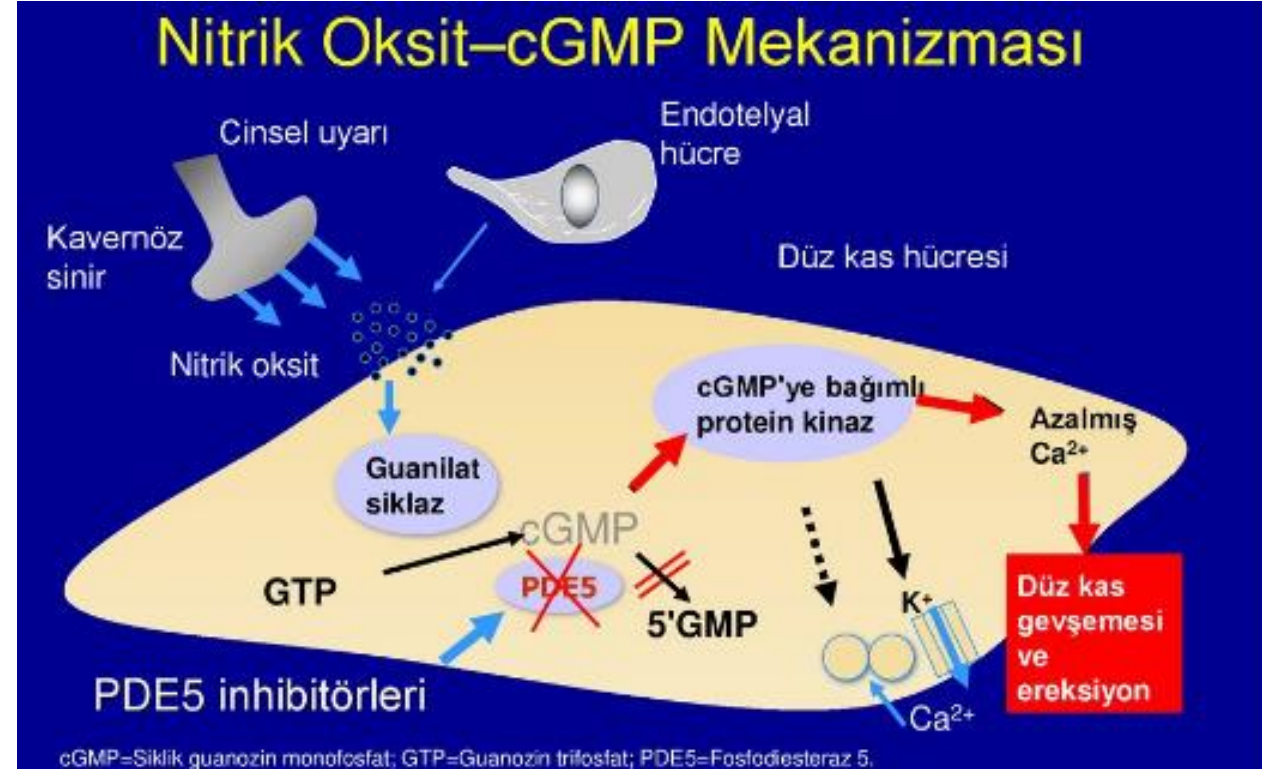
PDE'ler vücudun çeşitli dokularında bulunan düzenleyici bir enzim ailesidir.

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

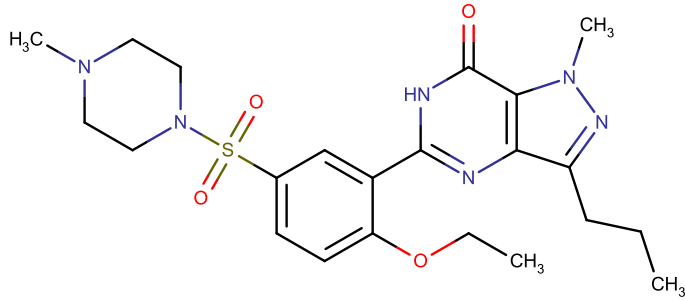
Fosfodiesteraz (PDE) İnhibitörleri

Erektıl Disfonksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

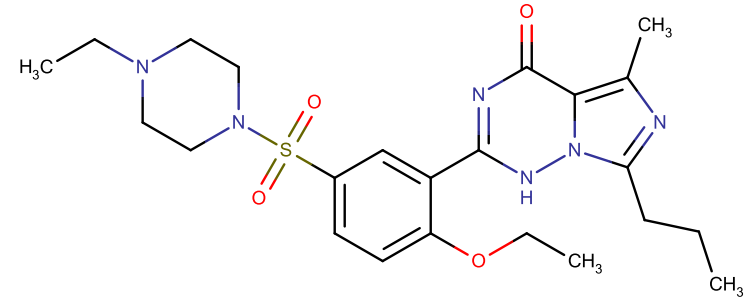
- Penil ereksiyonun fizyolojik mekanizması NO/siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağı ile sağlanmaktadır.
- cGMP , vasküler düz kasların gevşemesine sebep olarak penise kan akımını artırır ve ereksiyonu sağlar.
- cGMP'nin metabolik hidrolizi, PDE enzim inhibisyonu ile katalizlenir ve bu da ereksiyon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



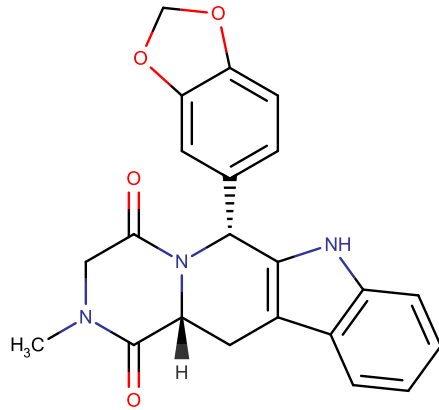
FOSFODİESTERAZ 5 İNHİBİTÖRLERİ



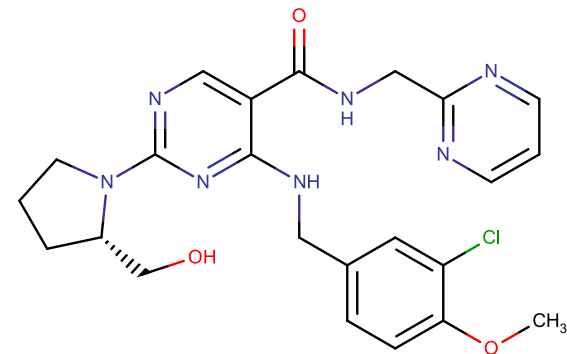
Sildenafil



Vardenafil



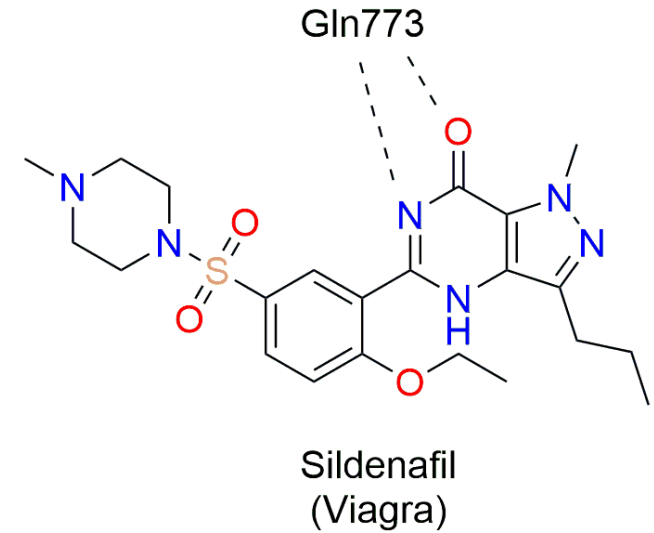
Tadalafil



Avanafil

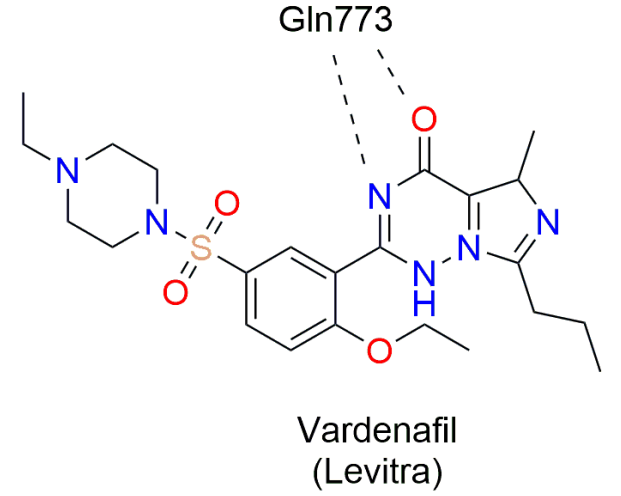
Sildenafil (Viagra)

- 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 $IC_{50}=1.6$



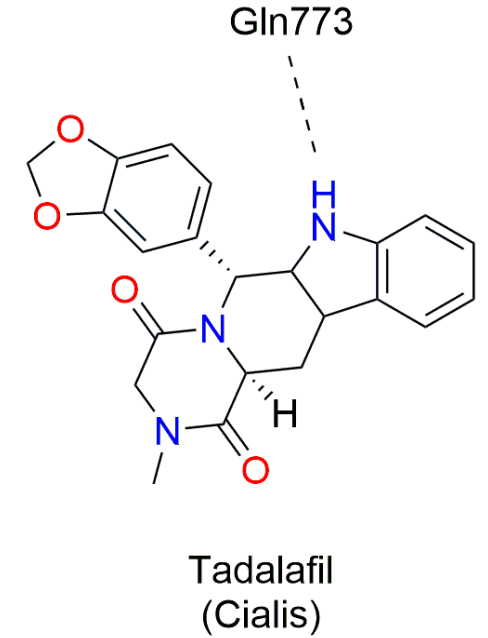
Vardenafil (Levitra)

- 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 $IC_{50}=0.084$



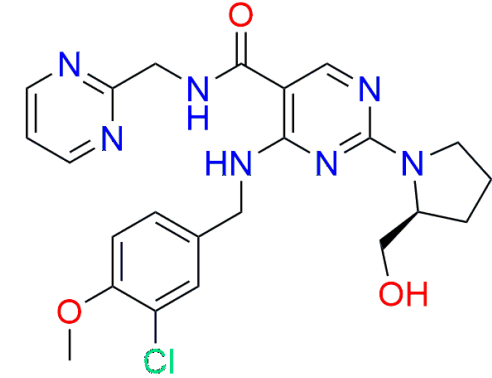
Tadalafil (Cialis)

- 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 $IC_{50}=4$



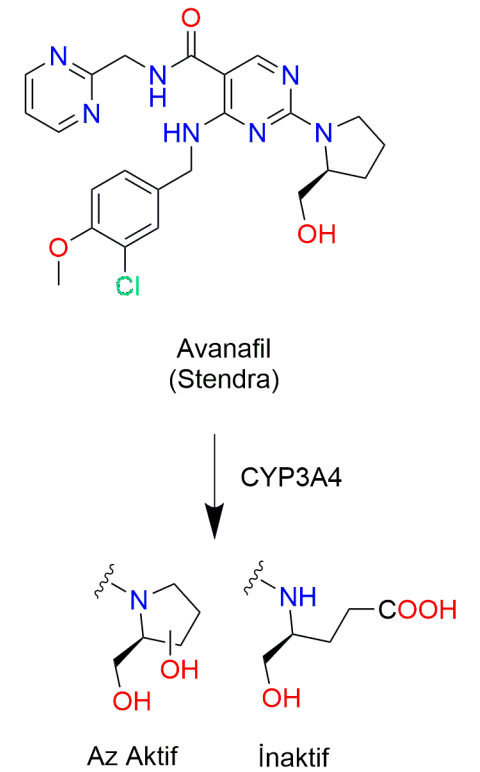
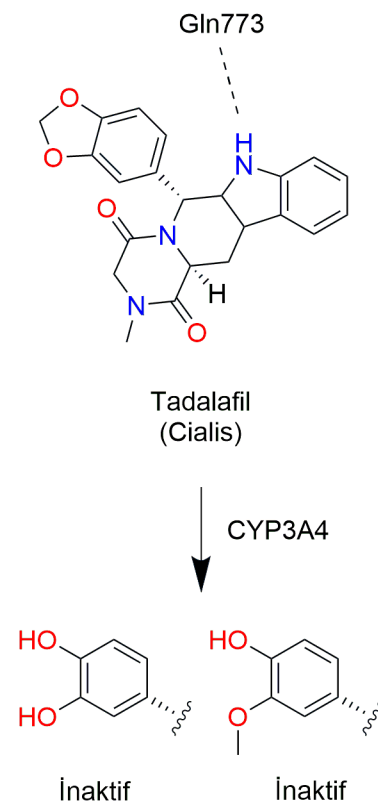
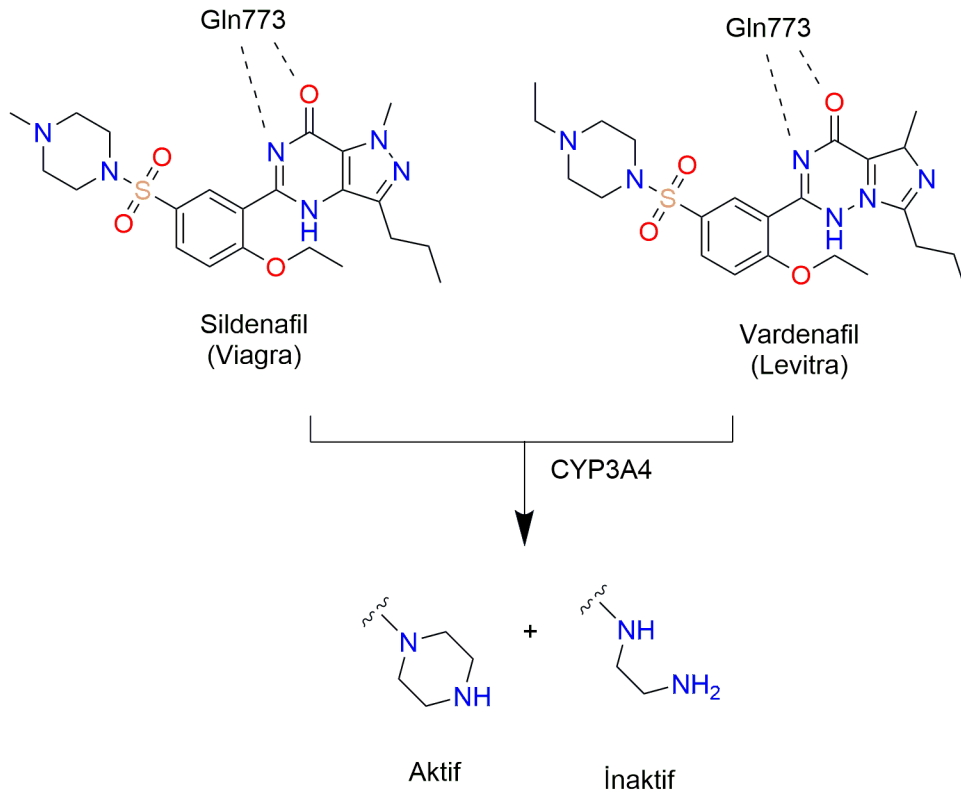
Avanafil (Stendra)

- 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 IC₅₀=5.2

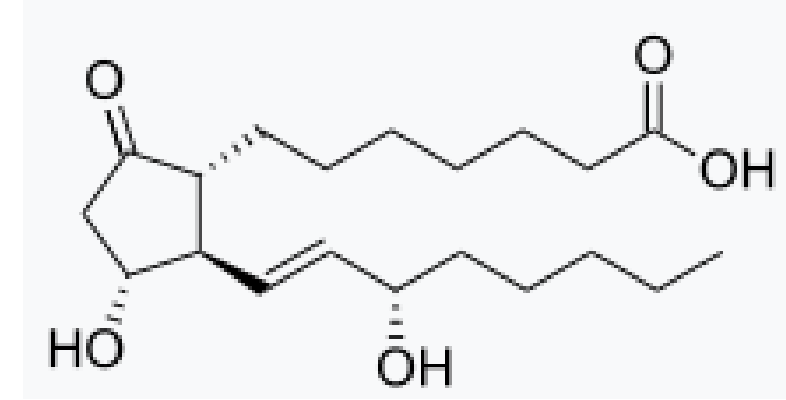


Avanafil
(Stendra)

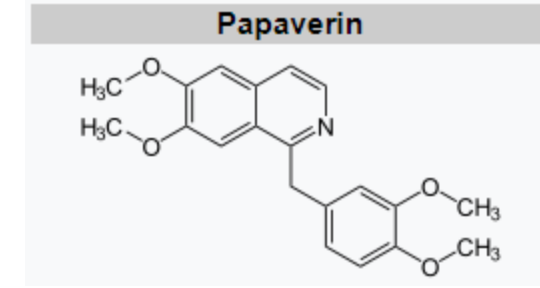
Metabolizma



Prostaglandin E₁

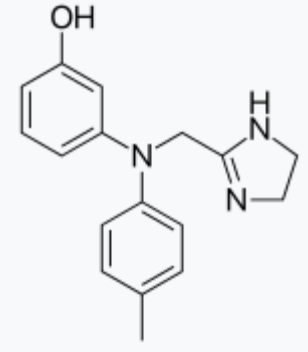


- Prostaglandin E₁ kavernozaal düz kas hücresi yüzeyinde bulunan EP prostaglandin reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir.
- Adenil siklaz yolağı üzerinden ATP den cAMP artışına yol açarak hücre içi Ca düzeyini düşürür ve endotel hücresinde relaksasyon meydana getirir.
- Prostaglandin E1 penil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



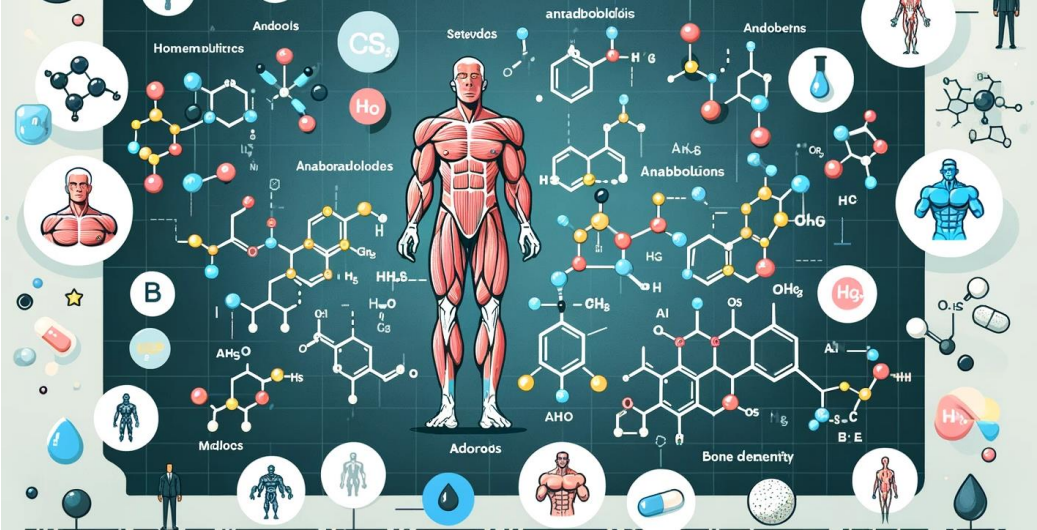
Papaverin

- 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

- Kompetitif, non selektif α_1 ve α_2 adrenoreseptör blokeridir.
- Penil kavernoza tonikite noradrenalin vasıtasıyla α 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)

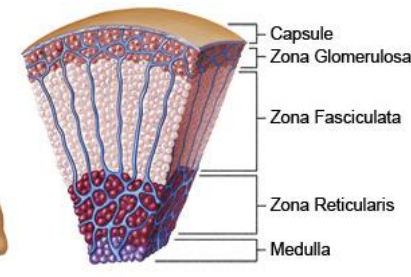
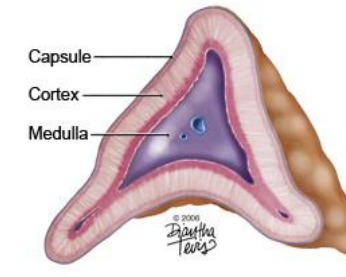
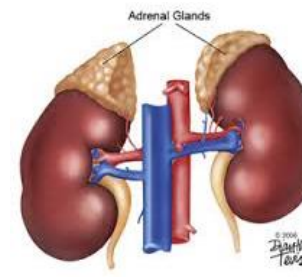


Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ
aolgac@gazi.edu.tr

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Ab.D.

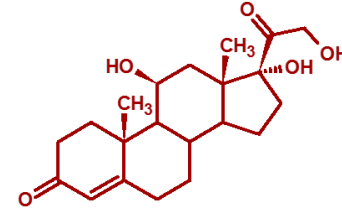
ADRENOKORTİKOİTLER

- **Adrenal** (böbrek üstü) bezinin medulla kısmında kateşolaminler (Adrenalin, noradrenalin), **korteks** kısmında **steroit** hormonlar (glukokortikoitler, mineralokortikoitler ve cinsiyet hormonları) sentezlenir.
- Burada sentezlenen cinsiyet hormonları fonksiyonel değil, sadece prekürsör
- Kortikosteroitler veya kortikoitler



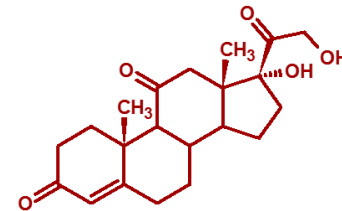
ADRENOKORTİKOİTLER

GLUKOKORTİKOİTLER



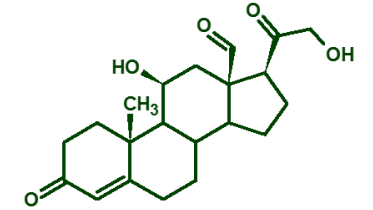
Kortizol (Hidrokortizon)

11 β ,17 α ,21-trihidroksi-pregn-4-en-3,20-dion



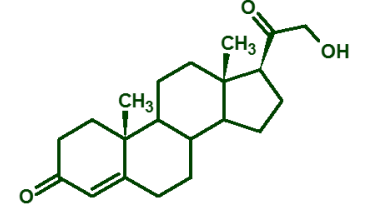
Kortizon

MİNERALOKORTİKOİTLER



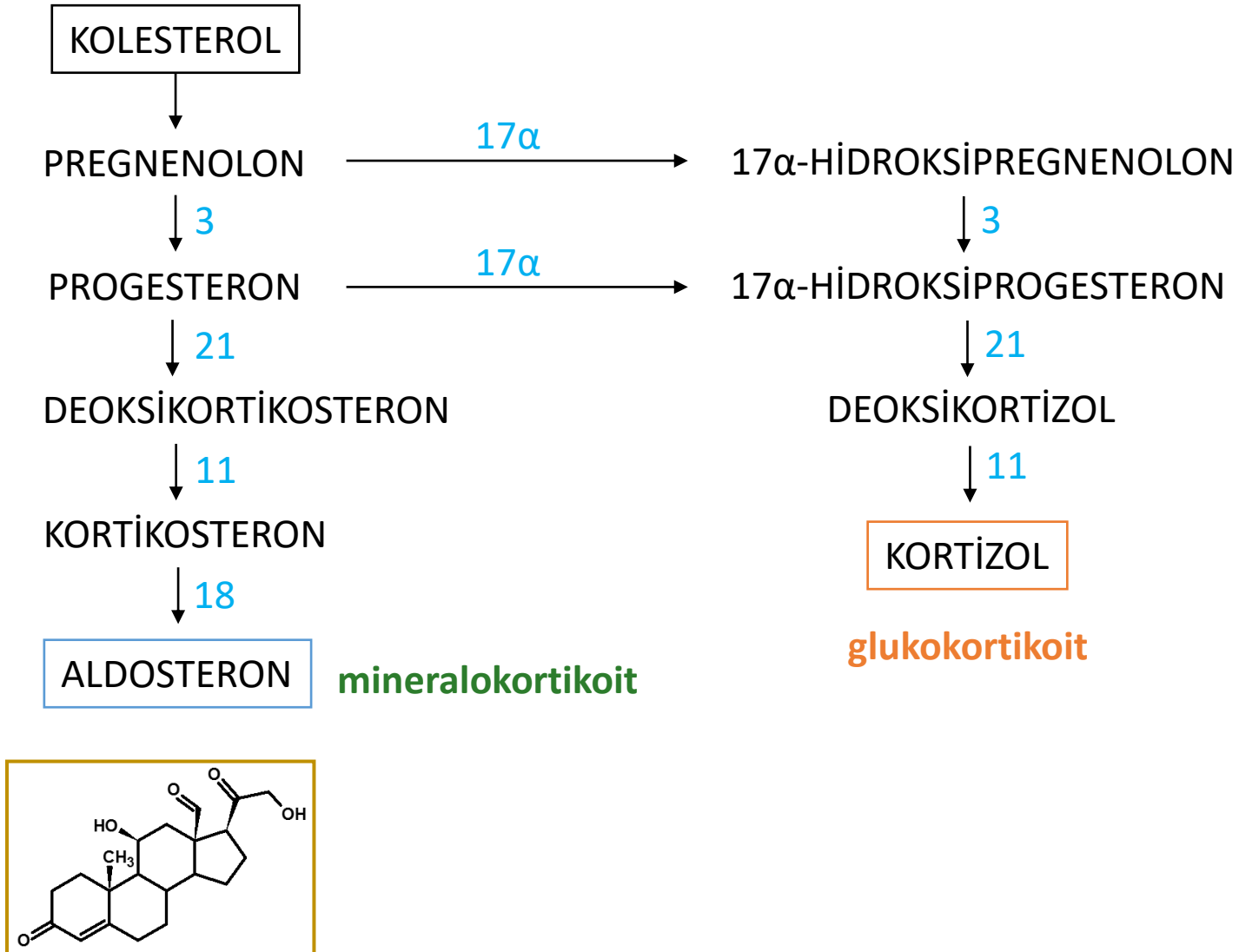
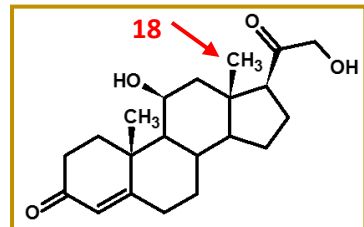
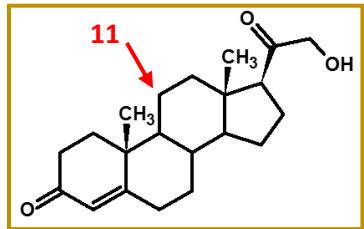
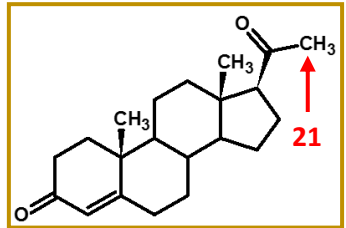
Aldosteron

11 β ,21-dihidroksi-pregn-4-en-3,18,20-trion



Deoksikortikosteron

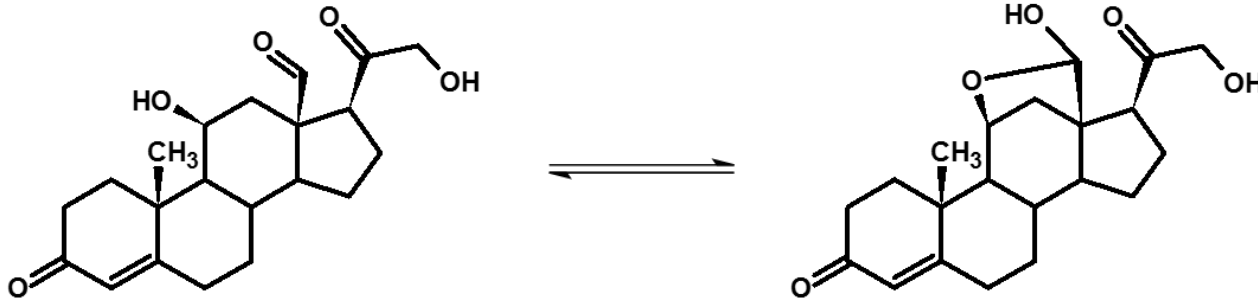
ADRENOKORTİKOİT BİYOSENTEZİ



ADRENOKORTİKOİTLER

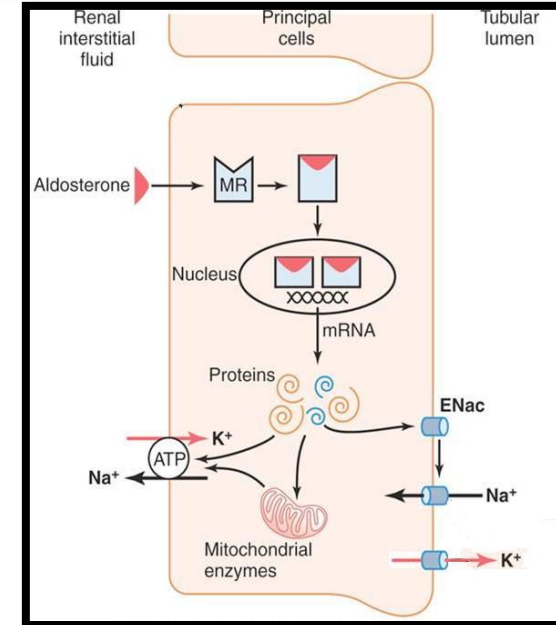
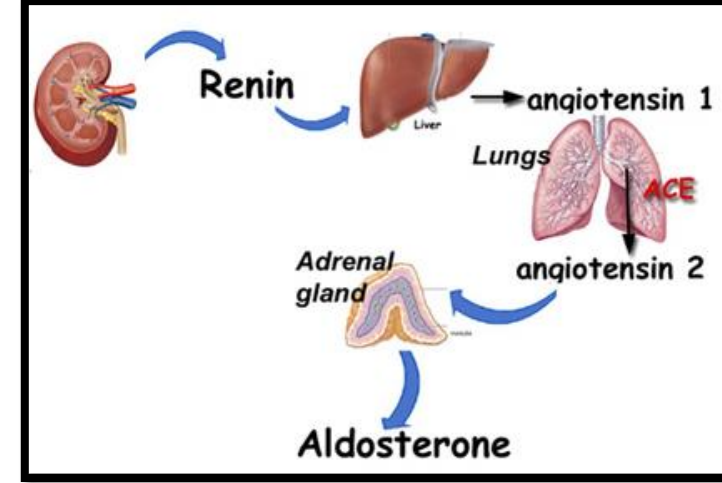
MİNERALOKORTİKOİTLER

- Organizmanın su ve elektrolit dengesine etki ederek vücutta su tutulmasını sağlarlar.
- Kan basıncının normal tutulması için vücuttaki sodyum, potasyum ve su dengesini ayarlarlar.
- G.İ. sistem mukozası, ter bezleri, tükürük bezleri ve özellikle böbreklerde distal tübüllerde Na^+ , Cl^- ve HCO_3^- tutulumunu arttırırlar. Na^+ tutulurken, ekstrasellüler Na^+ ile intrasellüler K^+ arasında değişme olur ve idrarla K^+ atılır.
- Yüksek dozlarda ve bazı şartlarda Ca^{+2} atılmasını da hızlandırırılar.



Aldehit-alkol formu

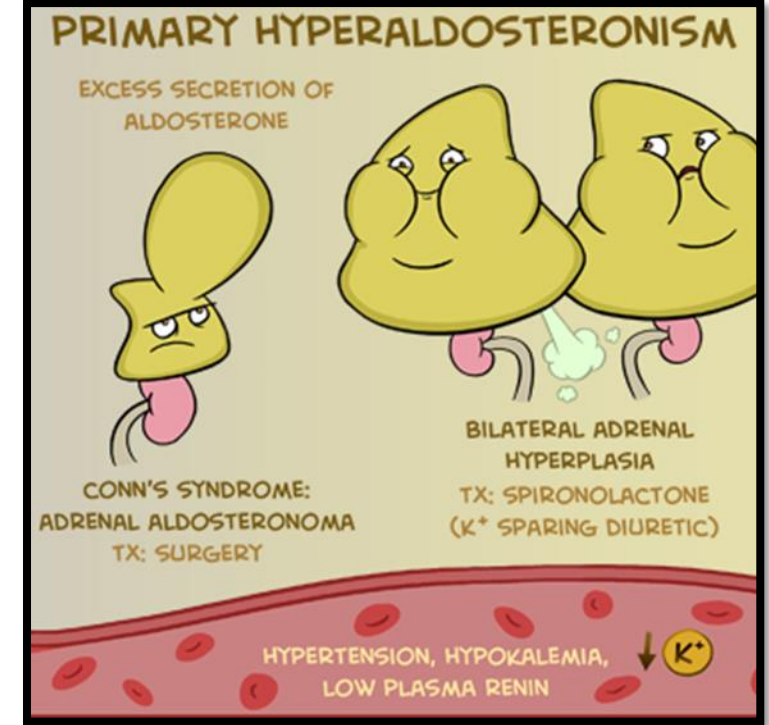
Siklik hemiasetal formu



ADRENOKORTİKOİTLER

MİNERALOKORTİKOİTLER

- Hiperaldosteronizm
- Böbrek üstü bezlerinde aşırı aldosteron üretimi
- Kanda su ve sodyum $\uparrow$, idrarla potasyum atılımı $\uparrow$
- Hipertansiyon, felç riski
- Adrenal karsinoma ve adrenal hiperplazi (%60)
- Adrenal adenoma (benign) nedeni ise (%40) $\rightarrow$ **Conn Sendromu**



ADRENOKORTİKOİTLER

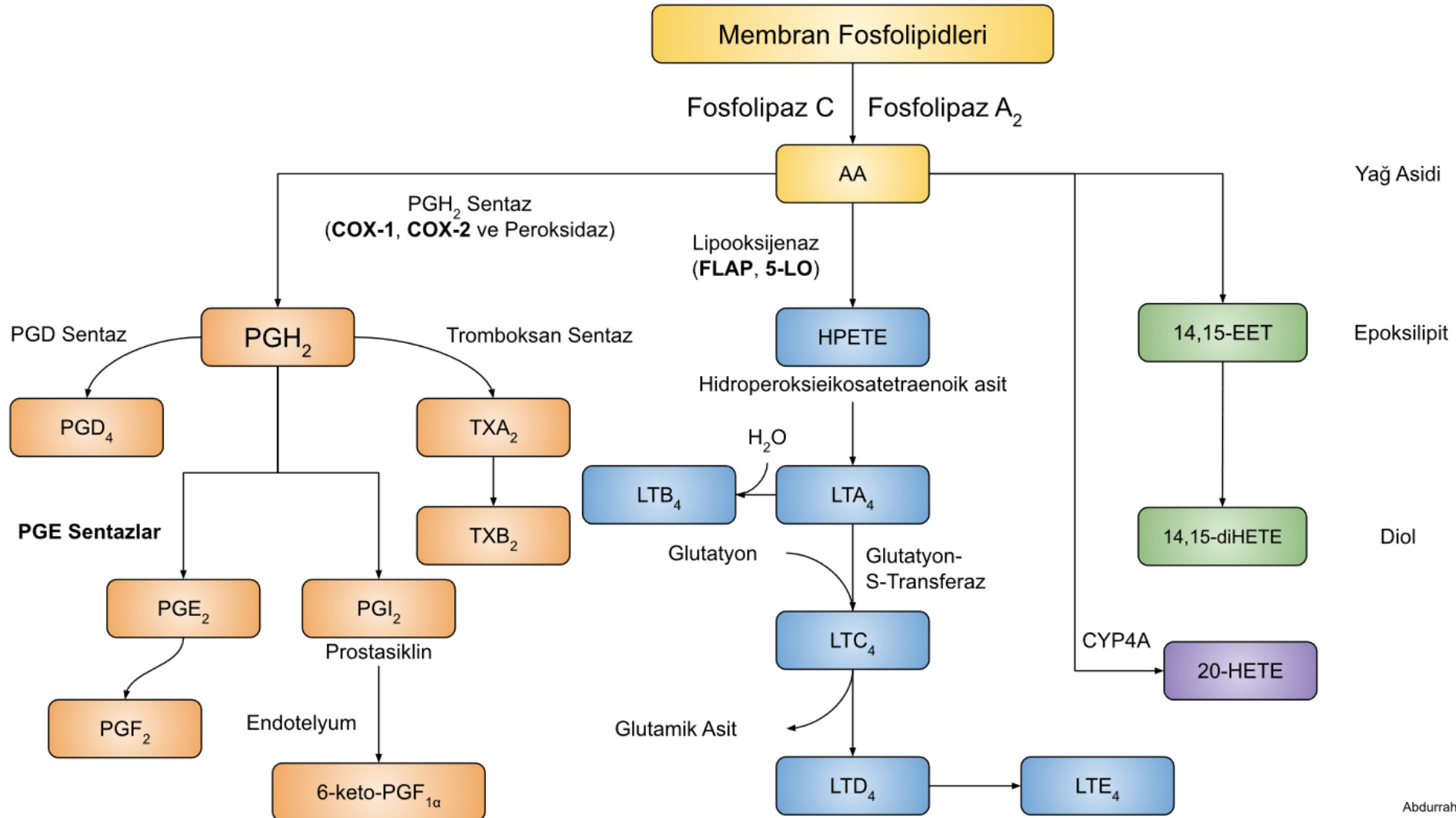
GLUKOKORTİKOİTLER

- Glukoz + korteks
- Karbohidrat, protein ve lipit metabolizması ile kan, kas ve iskelet sistemini etkilerler.
- Karaciğeri amino asit ve gliserolden glukoz oluşturmaları için stimüle ederler.
- Periferik dokularda glukoz kullanımını azaltır, protein yıkımını artırır, lipolizisi aktive eder → glukoneogenezis
- Protein yıkımını artırması → Katabolik etkiler (kas kütlesi azalması, derinin incelmesi, negatif azot dengesi)
- İmmün cevabı yükselterek dokusal enflamatuvar reaksiyonları azaltır. (PG ve LT sentezinin, COX-2 ekspresyonunun, makrofaj fonksiyonunun inhibisyonu, kapiler geçirgenliğin azalması...)

ADRENOKORTİKOİTLER

GLUKOKORTİKOİTLER

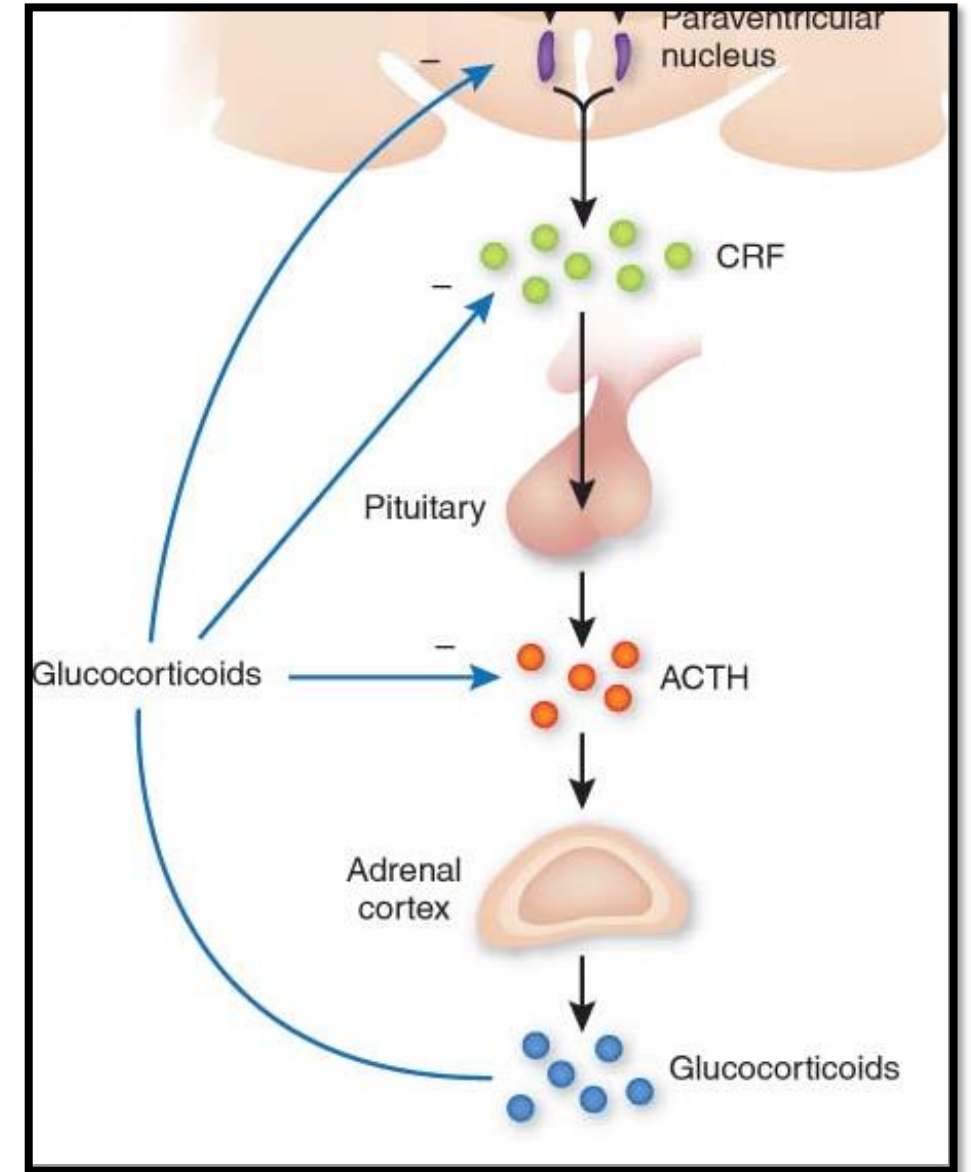
- Antienflamatuvar etkilerini fosfolipaz A₂ enzimini inhibe ederek gösterirler.

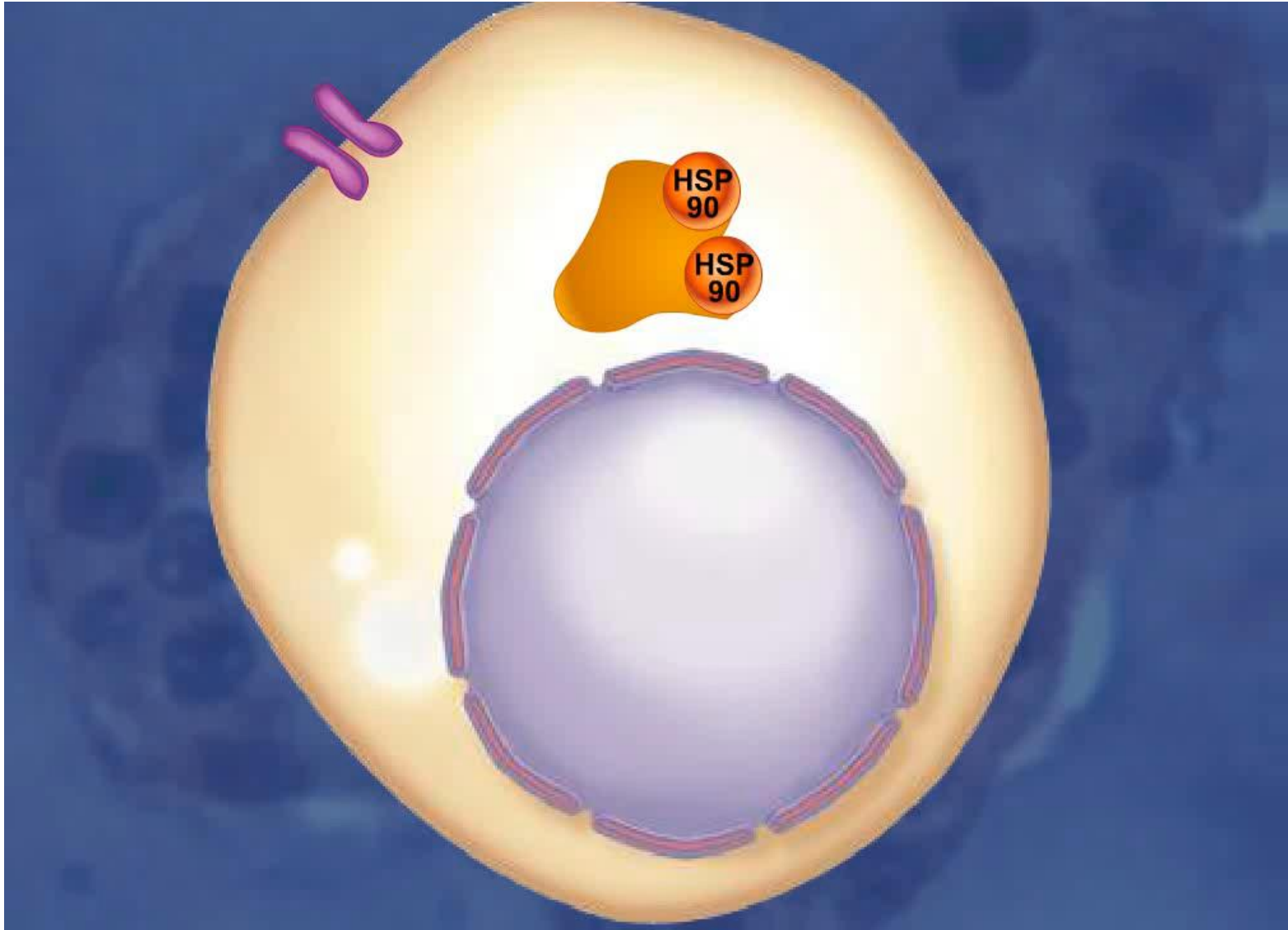


ADRENOKORTİKOİTLER

GLUKOKORTİKOİTLER

- CRF : Corticotropin Releasing Factor → Hipotalamus
- ACTH (Adrenokortikotropik hormon veya kortikotropin) → Ön hipofiz
- ACTH, adrenal korteks üzerindeki reseptörlere bağlanarak GC biyosentezini ve salınımını stimüle eder.





ADRENOKORTİKOİTLER

GLUKOKORTİKOİTLER

- ↑ olduğu durumlarda:
 - İnsomnia, öfori, depresyon
 - Peptik ülser (adrenokortikoid ülser): H. pyloriye karşı lokal immun cevabın bastırılmasıyla
 - Glukoz salınımının artması → Steroid diyabeti
 - Platelet ve kırmızı kan hücrelerinin sayısında artış
 - Kalsiyum absorpsiyonunda Vit. D antagonizması
 - Glokom
 - Katarakt
- ↓ olduğu durumlarda:
 - Kas kütlelerinin azalması, zayıflık
 - Osteoporoz
 - Depresyon

ADRENOKORTİKOİTLER

GLUKOKORTİKOİTLER

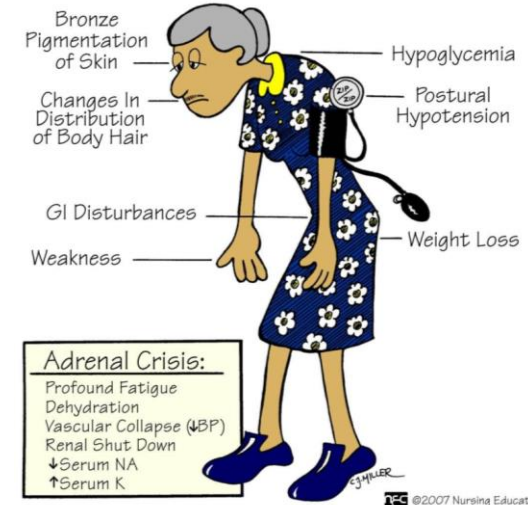
- Cushing Sendromu

- Astım, romatoid artrit, immün hastalıklar gibi rahatsızlıkların tedavisi için eksojen GC alımı
- Medroksiprogesteron asetat
- GC miktarının fazlalığı → ACTH sekresyonu azalır → adrenal bezlerinin atrofisi

- Addison Hastalığı

- Hipoadrenolizm, hipokortizolizm

- Nadir görülen, böbrek üstü bezlerinin GC ve MC üretmediği kronik endokrin sistem hastalığı



ADRENOKORTİKOİTLER

Adrenokortikoidlerin kullanılışı

- Addison hastalığının tedavisinde
- Doğuştan adrenal hiperplazisi vb. adrenal yetersizliğinden kaynaklanan hastalıkların tedavisinde
- Kadınlarda kısırlık ve menstrüel bozuklukların tedavisinde
- Akut ve kronik bronşiyal astım, akut ilaç reaksiyonları, kontak ve atopik dermatitler gibi allerjik hastalıkların tedavisinde
- Tek başlarına veya diğer ilaçlarla birlikte bazı Gİ hastalıkların, pulmoner hastalıkların, kan tablosu anomali, nefrotik sendrom, akut lösemi ve lenfoma tedavisinde
- Topik olarak çeşitli dermatitler, ekzema, allerjik ilaç reaksiyonları gibi cilt hastalıklarında, yanma, akut optik nevrit ve çeşitli tipte göz hastalıklarının tedavisinde
- Romatoid artrit, ateşli eklem romatizması gibi enflamasyonlu bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde

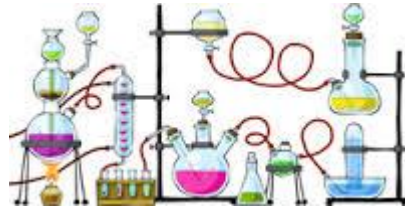
ADRENOKORTİKOİTLER

Adrenokortikoidlerin uzun süre yüksek dozda kullanılması

- Cushing sendromuna benzer yan etkiler (akne, kıllanma, zayıflık, sırt ağrıları, libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)
- Genellikle hafif tansiyon yükselmesi (hipertansiyonu ve renal yetmezliği olan hastalar bakımından önemli!)
- Tuz tutma özelliği yüksek adrenokortikoidlerin kullanımında sodyum- potasyum dengesinin bozulması (Hastaya potasyum vermek gerekebilir.)
- Adrenal yetersizlik (Bu durum ilaç alındığı sürece maskelenir. Ancak ilaç bırakıldıktan sonra karşılaşılabilecek herhangi bir enfeksiyon veya travma çok tehlikeli olabilir. Bu nedenle uzun süre adrenokortikoid kullanımında, ilaçla birlikte kortikotropin verilmesi ve ilacın birdenbire kesilmemesi tavsiye edilir!)

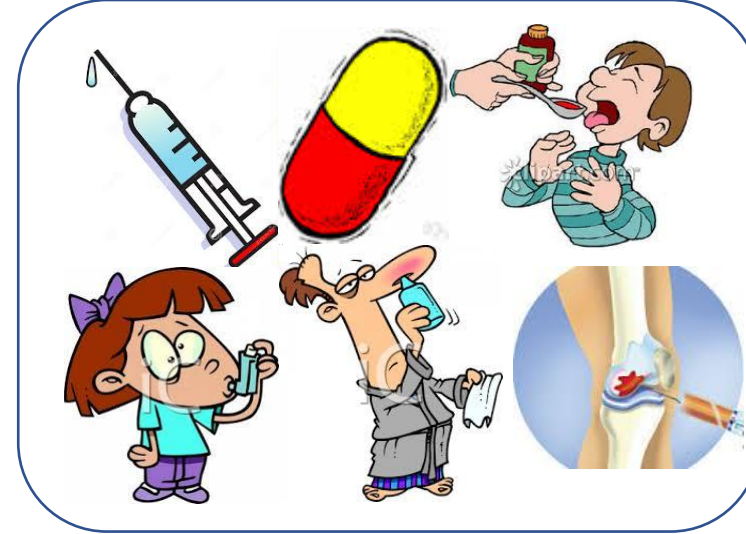
ADRENOKORTİKOİTLER

- Doğal adrenokortikoidler, hem mineralokortikoidal hem de glukokortikoidal aktiviteye sahiptirler.
- Bu aktivitelerden sadece bir tanesini taşıyan ilaç geliştirmek amacıyla çeşitli sentetik bileşikler elde edilmiştir. Fakat bunların çoğunda az veya çok diğer aktivite de vardır.



ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

- IV, oral tablet veya solüsyon, topikal, intraartikular, nazal ve oral inhalasyon şeklinde uygulamalara sahip ilaçlardır.
- Sistemik kortikosteroidler
- Topikal kortikosteroidler



ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

		<i>GC aktivitesi</i>	<i>MC aktivitesi</i>	
Hidrokortizon	iv, im, topikal	1	1	Kısa etkili ($t_{1/2}$ =<12 saat)
Kortizon	po, im	0.8	0.8	
Prednizon	po, topikal	4	1	Orta etkili (12-36 saat)
Prednizolon	po, im, topikal*	4	0.6	
Metilprednizolon	po, iv, im, topikal	4	0	
Triamsinolon	po, im, inhale, topikal	5	0	
Deksametazon	po, im, inhale, topikal*	30	0	Uzun etkili (>36 saat)
Betametazon	po, im, topikal	35	0	
Aldrosteron		0.2	800	
11-Deoksikortikosteron		0	40	
Fludrokortison	po	10	800	

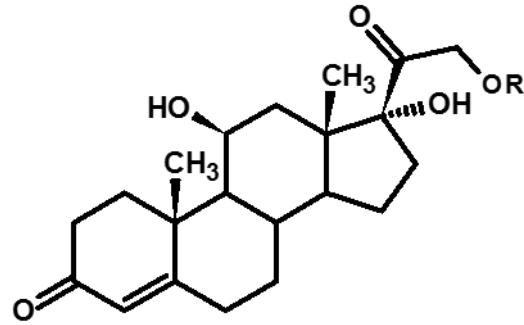
* Oftalmik formülasyonlar

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Hidrokortizon (Kortizol)

11 β ,17 α ,21-trihidroksipregn-4-en-3,20-dion



R

CH₃CO-

Hidrokortizon asetat

C₃H₇CO-

Hidrokortizon bütirat

Na⁺ ⁻OOCCH₂CH₂CO-

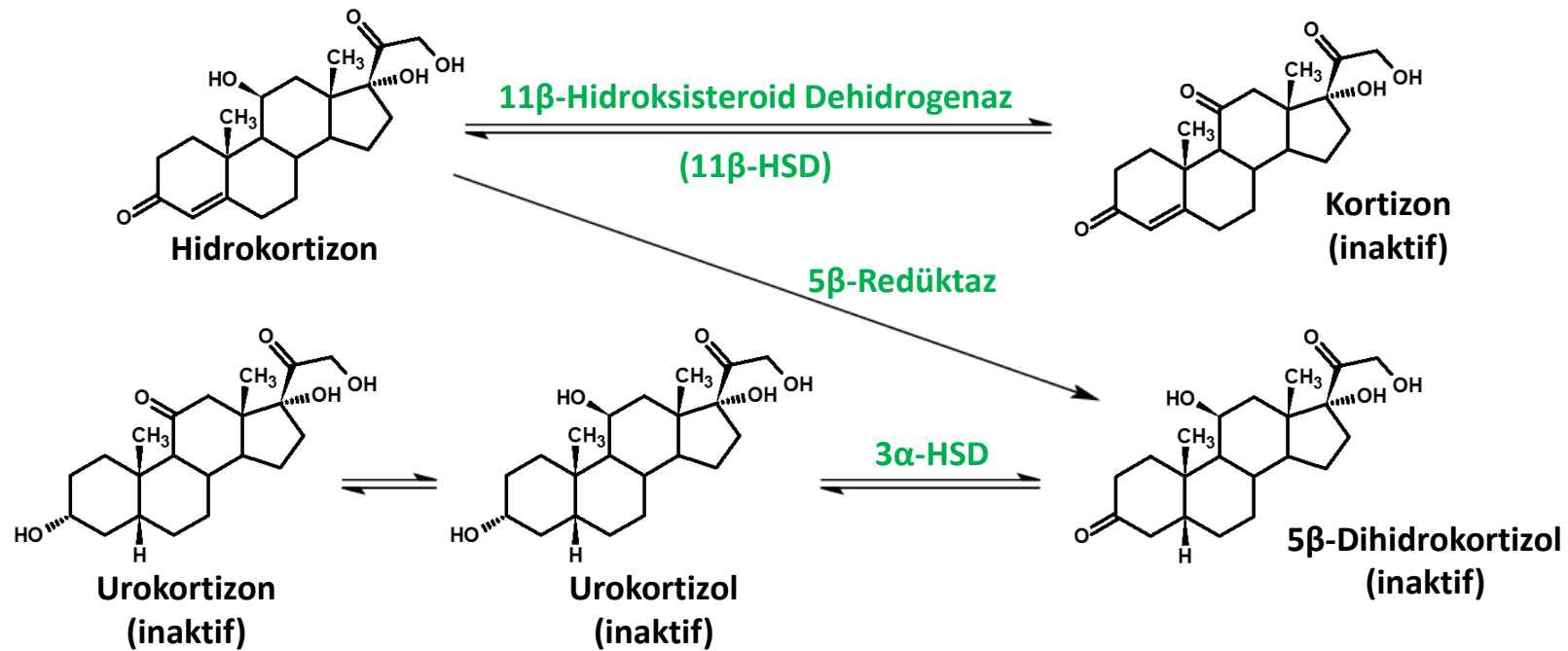
Hidrokortizon sodyum süksinat



ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

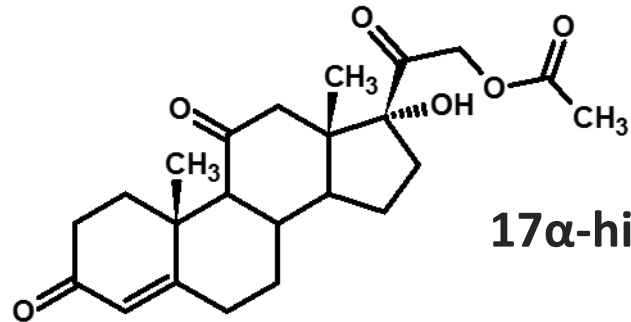
Hidrokortizon metabolitleri



ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Kortizon asetat



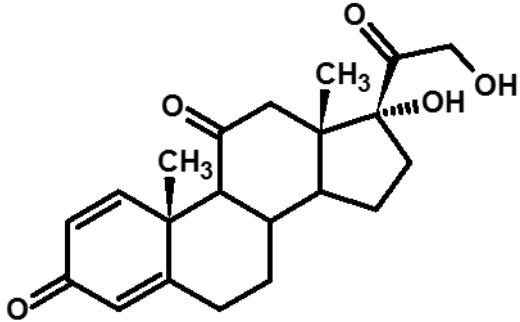
17 α -hidroksi-21-asetoksi-pregn-4-en-3,11,20-trion

- Etkisi hidrokortizona dönüşmesinden dolayı
- Topikal olarak etkili değil

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Prednizon



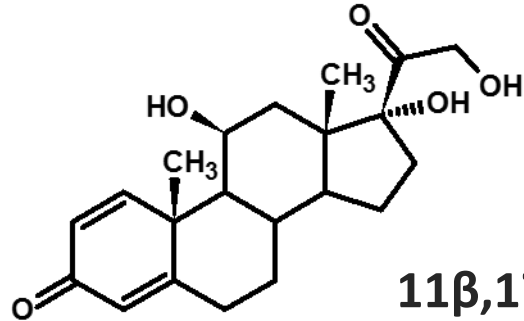
17 α ,21-dihidroksipregn-1,4-dien-3,11,20-trion

- Hidrokortizon veya kortizona göre daha çok tercih edilir.
- GC aktivite göstermesi için in vivo redüksiyona uğrayıp prednizolona dönmesi gerekmektedir.

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Prednizolon



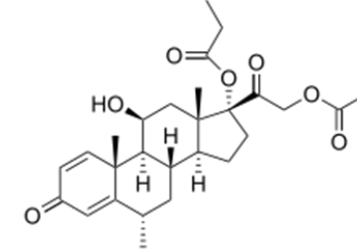
11 β ,17 α ,21-trihidroksipregn-1,4-dien-3,20-dion



- Hidrokortizona göre daha az MC aktivite (daha az ödem yapar!)
- Gİ irritasyon ve peptik ülser şikayeti
- Çeşitli tuz (Na fosfat, Na süksinat) ve esterleri (asetat)

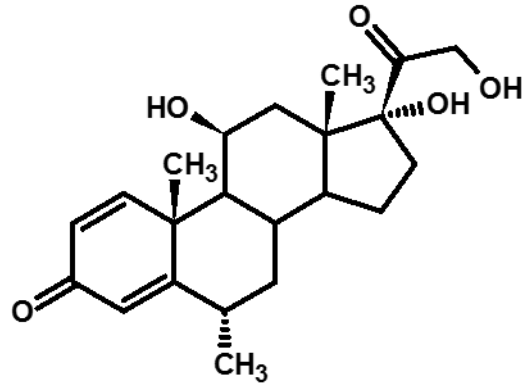
ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER



Metilprednizolon aseponat

Metilprednizolon



6 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroksipregn-1,4-dien-3,20-dion

- -Na süksinat (tuz), -asetat, -aseponat (ester) halinde veya doğrudan

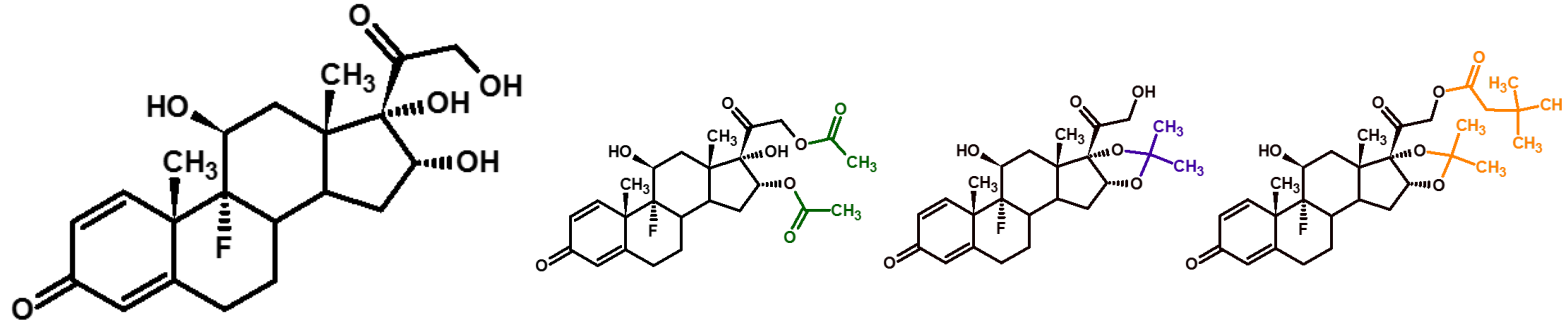
ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER



Triamsinolon

9 α -floro,11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroksipregn-1,4-dien-3,20-dion



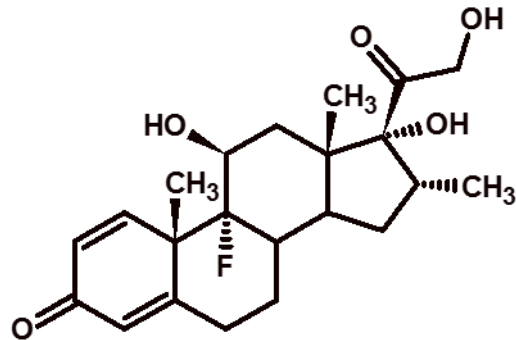
- 9 α -floro ve 16 α -hidroksi grubu $\rightarrow$ GC: prednizolonla aynı, MC: neredeyse yok!
- Düşük oral aktivite $\rightarrow$ 16 α -hidroksi ve 6 β -hidroksi metaboliti
- Esterleri (diasetat, asetonit, heksasetonit)

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Deksametazon

9 α -floro,11 β ,17 α ,21-trihidroksi,16 α -metilpregn-1,4-dien-3,20-dion

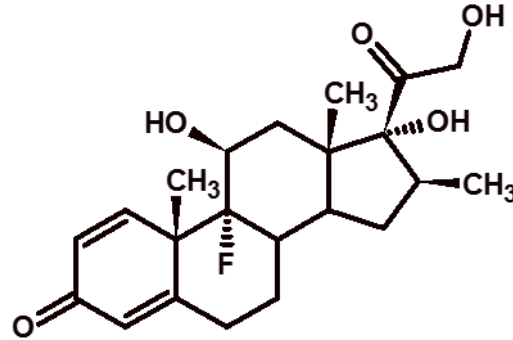


- 16 α -metil grubu $\rightarrow$ 17 β -ketol yan zincirini metabolizasyondan korumak amacıyla
- 16 α -OH $\rightarrow$ metil : lipofilite ve reseptör afinitesi $\uparrow$, antienflamatuvar etki $\uparrow$
- Asetat esteri ve sodyum fosfat tuzu

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Betametazon



9 α -floro,11 β ,17 α ,21-trihidroksi,16 β -metilpregn-1,4-dien-3,20-dion

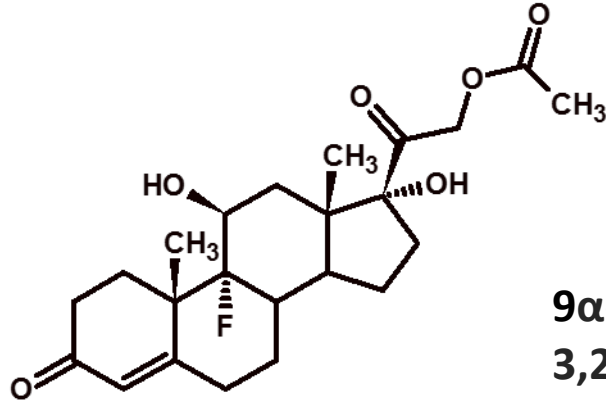


- 16 α -metil grubu (Deksametazon) → 16 β -metil
- Steroidler arasında toksisitesi en az olan
- Asetat, valerat, dipropiyonat esterleri ve sodyum fosfat tuzu

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Fludrokortizon asetat



9 α -floro,11 β ,17 α -dihidroksi,21-asetoksipregn-4-en-3,20-dion

- Addison hastalığının tedavisinde kullanılır.
- 9-F taşıyan bileşiklerin üzerinde çalışmalara öncü olmuştur.
- MC:GC (800:10)

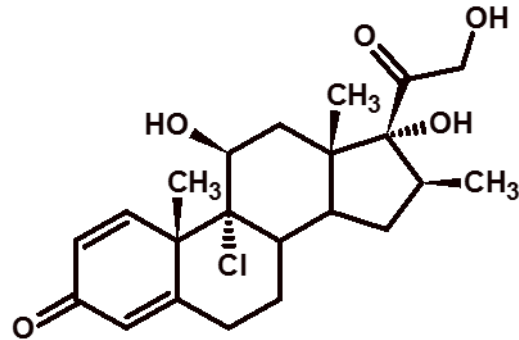
ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

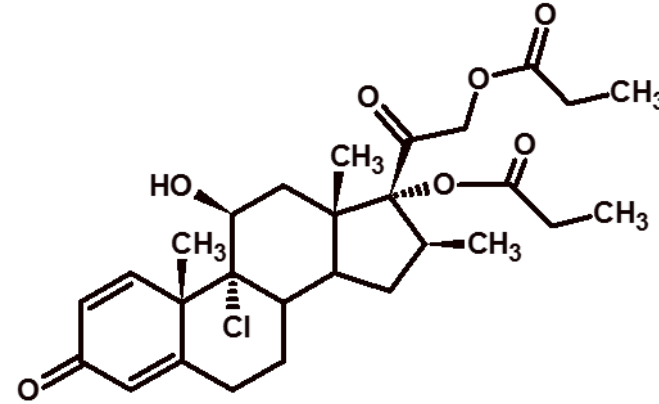
- Topikal kortikosteroidler düşük oranda olsa da sistemik olarak absorbe olabilirler ve yan etki riskini miktarları az olsa da taşırlar.
- Yüksek etkili → Düşük etkili : kronik uygulamalar için düşük etkili olanlar daha güvenilir!
- Yüksek etkililer, daha çok küçük bölgeler için sistemiklere alternatif olarak kısa süre için kullanılırlar.
- Absorbe olduktan sonra aynı sistemiklere benzer şekilde metabolize olurlar.
- Topikal:sistemik etki oranının artması için
 - $C_{16}\text{-OH} + C_{17}\text{-OH} \rightarrow \text{ASETONİT}$
 - $C_{17}\text{-OH} \rightarrow \text{VALERAT}$
 - $C_{17}\text{-OH}$ ve $C_{21}\text{-OH} \rightarrow \text{DİPROPIYONAT}$
 - $C_{21}\text{-OH} \rightarrow C_{21}\text{-Cl}$

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER



Beklometazon

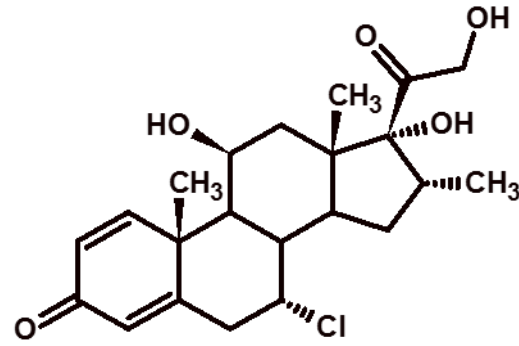


Beklometazon dipropiyonat

- Betametazonun 9 α -kloro analogu: GC aktivitesi $\rightarrow$ $\frac{1}{2}$ Betametazon
- Beklometazon dipropiyonat: GC aktivitesi $\rightarrow$ 500x Betametazon

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

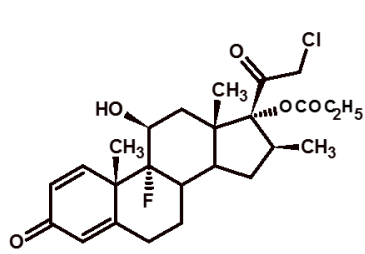


Alklometazon

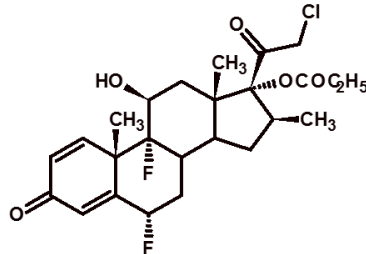
- Potent topikal glukokortikoit
- 7 α -halojen taşıyan nadir kortikoidlerden biri

ADRENOKORTİKÖİT İLAÇLAR

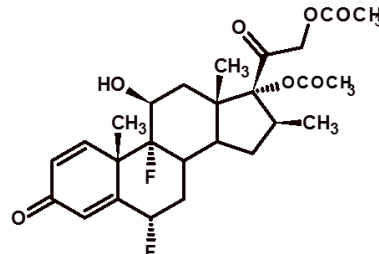
TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER



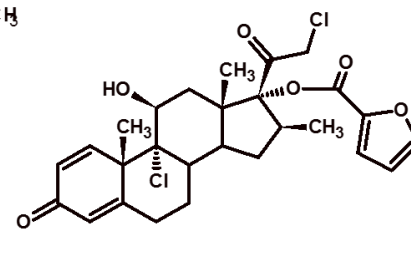
Klobetazol
propiyonat
(1)



Halobetazol
propiyonat
(2)



Diflorazon
diasetat
(3)



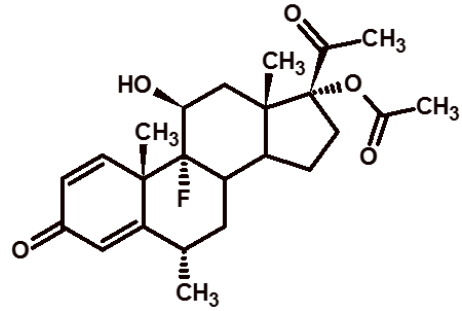
Mometazon
furoat
(4)



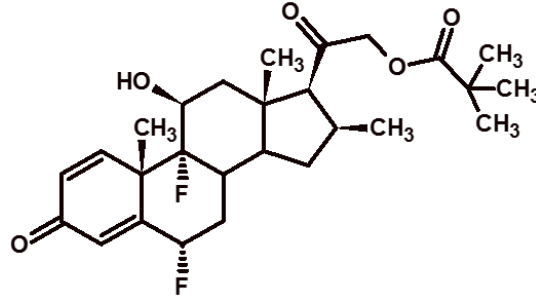
- 1, 2, 3: Çok yüksek etkili, 4: Orta etkili
- 1, 2, 4: **21-klorokortikoidler** ($C_{21}-OH \rightarrow C_{21}-Cl$)
- Klobetazon: Betametazon 21-kloro analogu

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

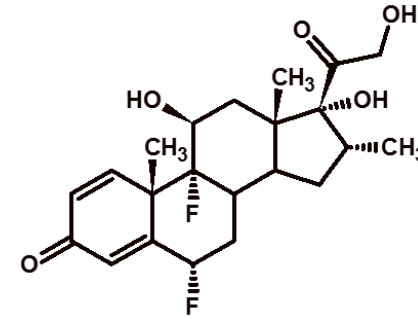
TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER



Florometolon asetat



Diflukortolon pivalat



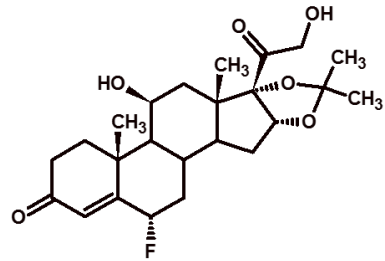
Flumetazon



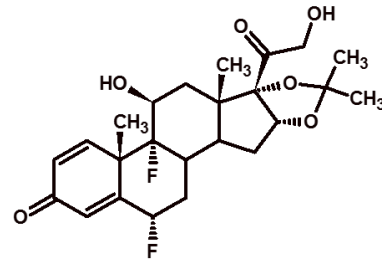
- Difloro analogları
- Florometolon: C₂₁-OH yok, oftalmik ürünlerde
- Diflukortolon: C₁₇-OH yok fakat hala iyi GC aktiviteye sahip

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

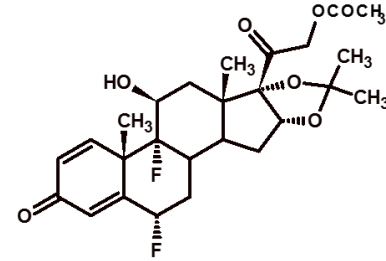
TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER



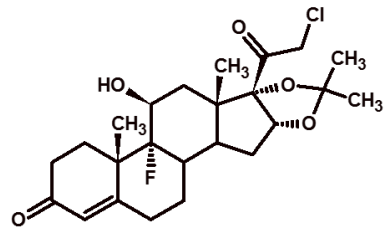
Flurandrenolid



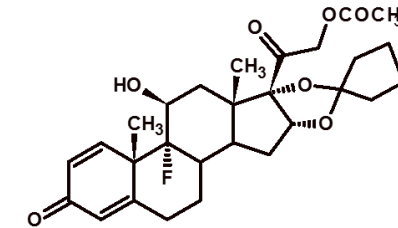
Fluosinolon asetonit



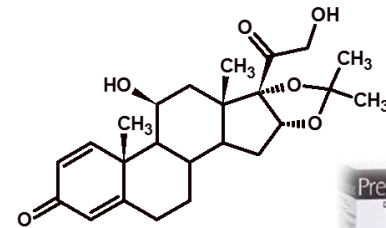
Fluosinonid



Halsinonid



Amsinonid



Desonid



ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

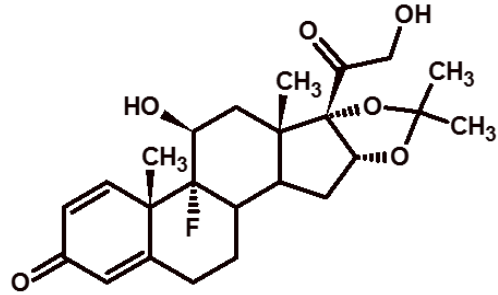
İNHALE VE İNTRANAZAL GLUKOKORTİKOİTLER

- GClerin antienflamatuvar etkileri, sistemik yan etkilerinden ayrı düşünülemez. Bu nedenle pulmoner ve nazal farmakokinetikleri önemli! Çünkü akciğerler ve nazal doku, ilacın absorbe olup sistemik dolaşıma katılmasını sağlayacak geniş bir yüzey alanına sahipler.
- İnhalen/intranazal kortikoidler yüksek derecede ilk geçiş eliminasyonuna uğramalı, kısa yarılanma ömrüne sahip olmalı, aktif metabolitleri olmamalı, GRlere yüksek afinitesi olmalı
- Yapısal değişiklikler sonucu elde edilen farmakokinetik modifikasyonlar sayesinde astım ve alerjik rinit için kullanılan eski ilaçlara (oral) göre daha iyi GR afinitesi ve terapötik indeksi olan, biyoyararlanımları daha düşük yeni steroidlere ulaşılmıştır.

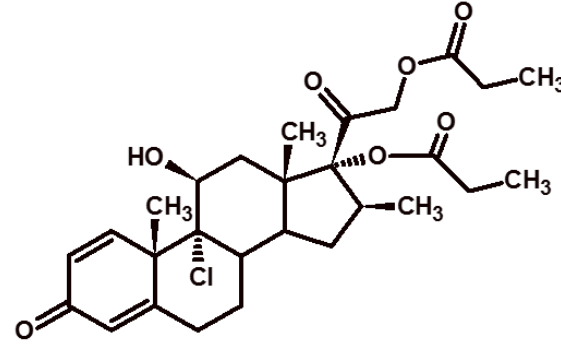
ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

İNHALE VE İNTRANAZAL GLUKOKORTİKOİTLER



Triamsinolon asetonit



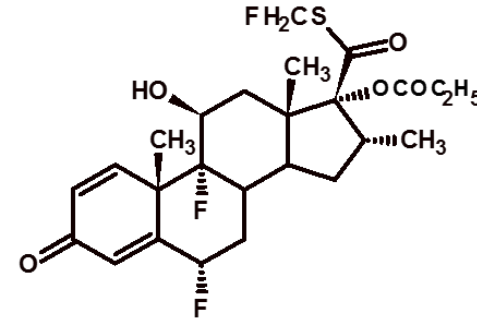
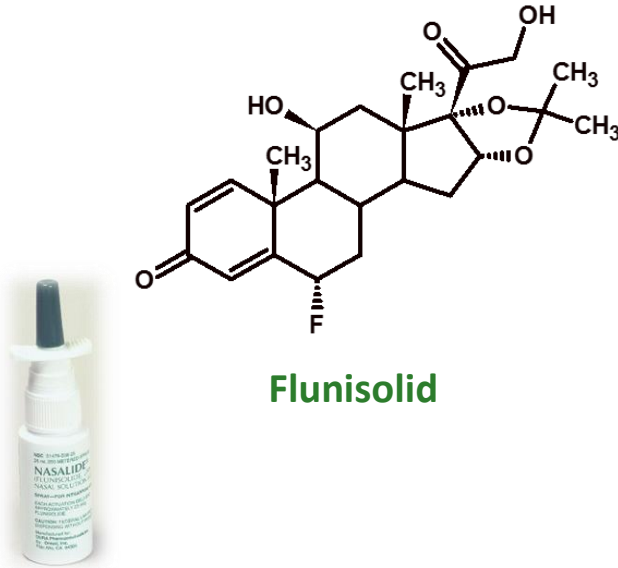
Beklometazon dipropiyonat



ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

İNHALE VE İNTRANAZAL GLUKOKORTİKOİTLER



Flutikazon propiyonat

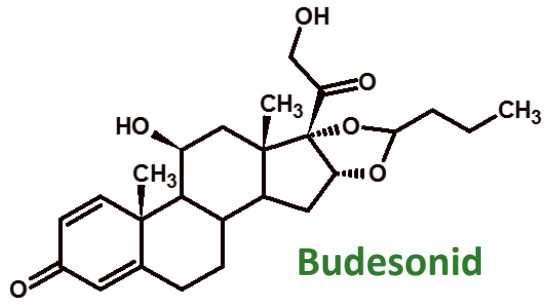
- Salmeterol (uzun etkili β_2 -agonist) ile kombinasyon



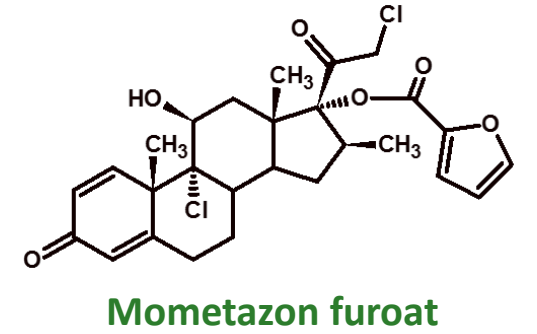
ADRENOKORTİKÖİT İLAÇLAR

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

İNHALE VE İNTRANAZAL GLUKOKORTİKÖİTLER



- Formoterol (uzun etkili β_2 -agonist) ile kombinasyon



ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

- Steroit yapısı şart
- Bütün halkaların *trans* birleşmiş olması (**5 α -H**) şart
- 17 β -ketol (-COCH₂OH) yan zinciri ve Δ^4 -3-keton fonksiyonları klinik olarak kullanılan adrenokortikoidlerin yapısında bulunmaktadır ve ilacın etki gücüyle ilişkilidirler.
- Bu gruplar üzerinde yapılan modifikasyonlar:
 - C₂₁-OH $\rightarrow$ C₂₁-F : GC ve MC $\uparrow$
 - C₂₁-OH $\rightarrow$ C₂₁-Cl veya C₂₁-Br : Aktivite yok olur!
 - Bazı bileşiklerde Δ^4 -3-keton grubu yoktur : Kabul edilir aktivite $\rightarrow$ aktivite üzerinde minör etkili !

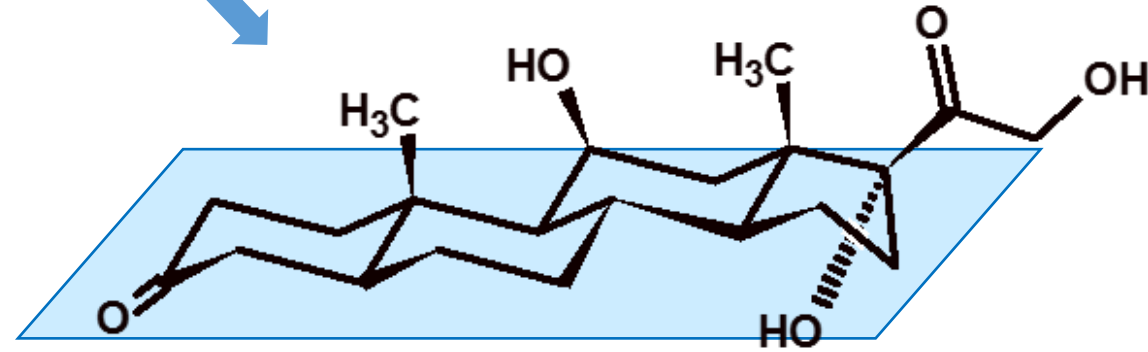
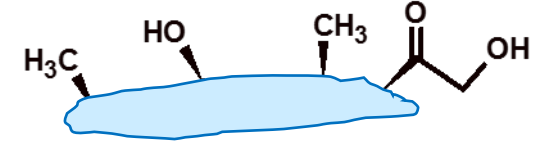
ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

- 11, 12, 13, 16, 17, 18, 20 ve 21. konumları içeren C ve D halkaları, reseptörler etkileşimde A ve B halkalarından daha fazla rol oynar.
 - β -tarafına büyük sübstitüentler gelirse : GC aktivite AZALIR!
 - α -tarafına büyük sübstitüentler gelirse : GC aktivite DEĞİŞMEZ!
- MC aktivite için de bu konumlarda ketol yan zinciri gibi grupların varlığı gerekmektedir.
 - $17\alpha\text{-OH}$, $17\alpha\text{-CH}_3$

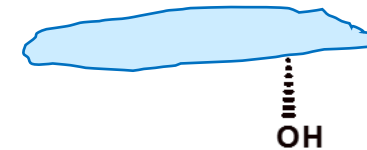
β -tarafı

Glukokortikoidlerin reseptörle etkileştikleri bölge



α -tarafı

Mineralokortikoidlerin reseptörle etkileştikleri bölge



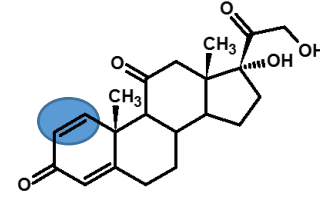
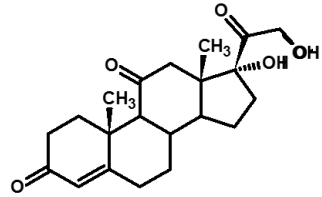
α -tarafına büyük sübstitüentler gelirse $\rightarrow$ MC aktivite AZALIR!
 β -tarafına büyük sübstitüentler gelirse $\rightarrow$ GC aktivite AZALIR!

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

- Δ^1 (1 ve 2. konum arasında çifte bağ) GC $\uparrow$, GC:MC oranı büyür, A halkasının metabolizasyonu yavaşlar.

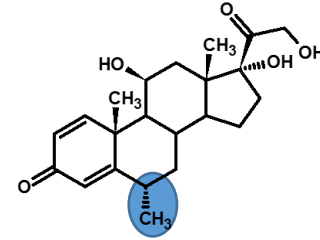
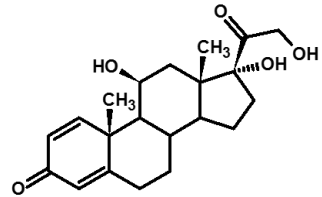
Kortizon
GC : 0.8
MC : 0.8



Prednizon
GC : 4
MC : 1

- 2 (11 β -OH analoglarında), 6 ve 16. konumlara α -CH₃ grubunun getirilmesiyle GC $\uparrow$ (2 α -CH₃ sterik engel oluşturur.)

Prednizolon
GC : 4
MC : 0.6

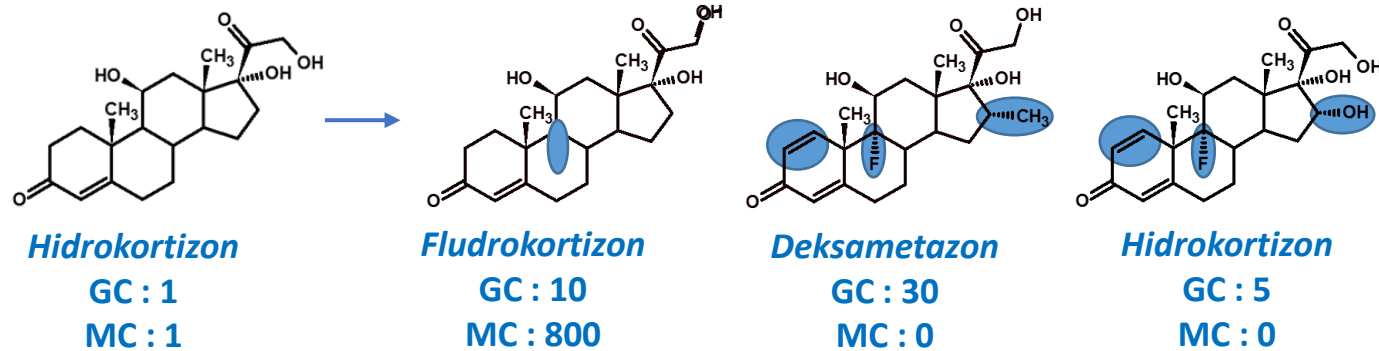


Metilprednizolon
GC : 4
MC : 0

ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

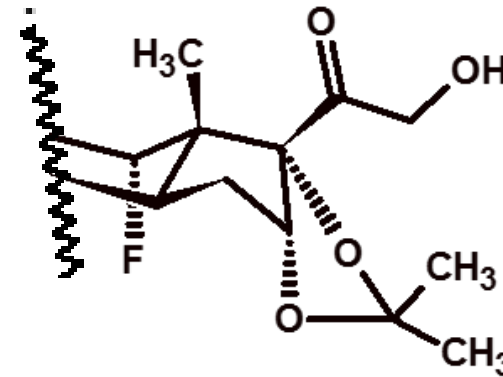
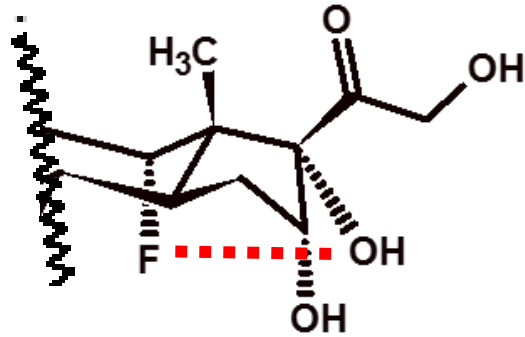
- 9 α -F grubu GC ve MC $\uparrow$: 11 β -OH grubunun keton grubuna metabolik oksidasyonunu önler.
- 6 α -F grubu, 9 α -F kadar olmasa da GC $\uparrow$ (MC akt. daha az)
- 16 α -CH₃, 16 α -OH : GC $\uparrow$, MC $\downarrow$
- 4, 7, 9, 11 ve 21. konumlara α -CH₃ grubu getirilirse GC $\downarrow$



ADRENOKORTİKÖİT İLAÇLAR

YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

- 12 α -F grubu
 - 17 α -OH grubu yoksa 9 α -F kadar GC $\uparrow$
 - 17 α -OH grubu varsa molekül inaktif!



ADRENOKORTİKOİT İLAÇLAR

YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

- Doğal mineralokortikoidlerde 11 ve 17. konumda OH grubu yoktur.
- MC aktivite için 21-OH grubu olmalı
- Herhangi bir konuma OH grubunun getirilmesi MC ↓
- 9 α -F, 9 α -Cl veya 9 α -Br süstitüsyonları genelde MC ↑ (F>Cl>Br)
- Δ^1 -kortikoidlerde MC aktivite düşüktür.
- 2 α -CH₃ (Δ^1 'e göre x3), 21-F (x2), 17 α -OH (aynı derecede) : MC ↓
- 16 α -CH₃, 16 β -CH₃, 16 α -OCH₃, 6 α -Cl : MC ↓
- 17 α -OH → 17 α -Ester veya 17 α -Eter : Antienflamatuvar etki ve GR afinitesi artar.
- 21-OH → 21-Ester : Aktivite ve reseptör afinitesi düşer.
- 21-X veya 21-CH₂X : Topikal antienflamatuvar etkiyi artırır. MC aktiviteyi değiştirmez! → 21. konumda H bağının oluşması MC aktiviteyi ve MR afinitesini artırır.

YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

- 3-okso
- Δ^4
- 11 β -OH
- 17 β -ketol

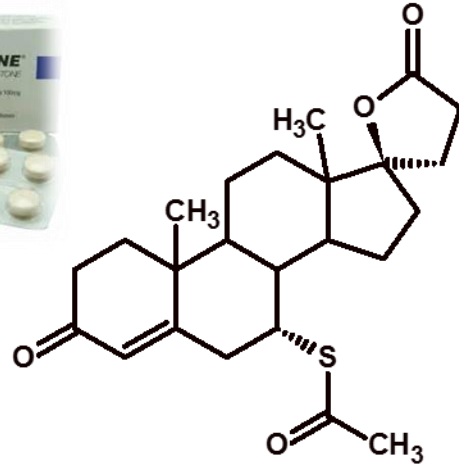
-
- The chemical structure shows a steroid nucleus with several functional groups highlighted in blue and red. The blue groups include a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, a hydroxyl group at C14, and a hydroxymethyl group at C17. The red groups include a ketone at C6, a hydroxyl group at C11, a hydroxyl group at C13, and a substituent X(CH₃) at C10. Methyl groups are present at C10, C13, and C14.

- C-18 CHO
- 9 α -F
- 6 α -substituent
- 16-substituent

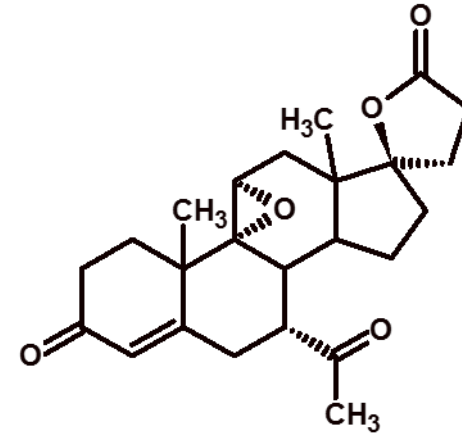
ADRENOKORTİKOİT ANTAGONİSTLERİ

MİNERALOKORTİKOİT RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

- Steroid reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanan bileşikler
 - Antiglukokortikoidler, Antimineralokortikoidler
- Adrenokortikoid biyosentez inhibitörleri



Spironolakton



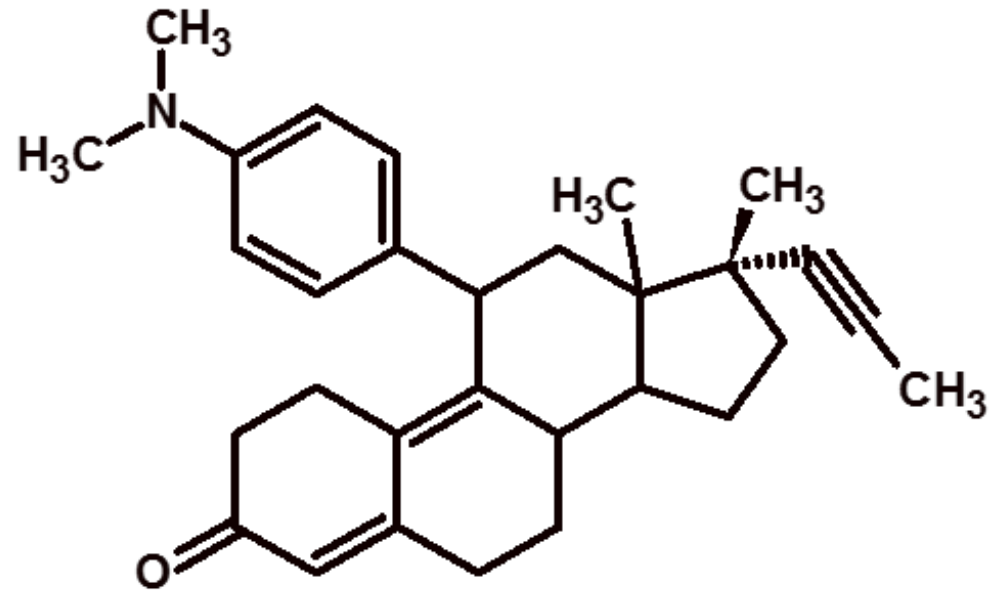
Eplerenon



Bu bileşikler, böbreklerde aldosteron reseptörlerini bloke ederek aldosteronun etkisini göstermesini engellerler → Na⁺ ve Cl⁻ atılımı artar, bir miktar K⁺ ve NH₄⁺ tutulur.

ADRENOKORTİKÖİT ANTAGONİSTLERİ

GLUKOKORTİKÖİT RESEPTÖR ANTAGONİSTİ



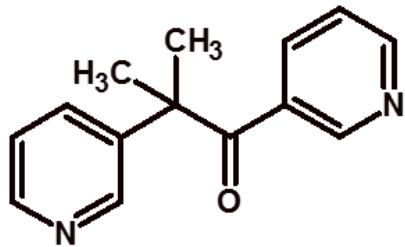
Mifepriston

- 19-nortestosteron türevleri

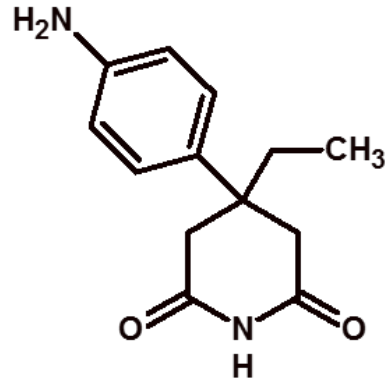
ADRENOKORTİKOİT ANTAGONİSTLERİ

ADRENOKORTİKOİT BİYOSENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

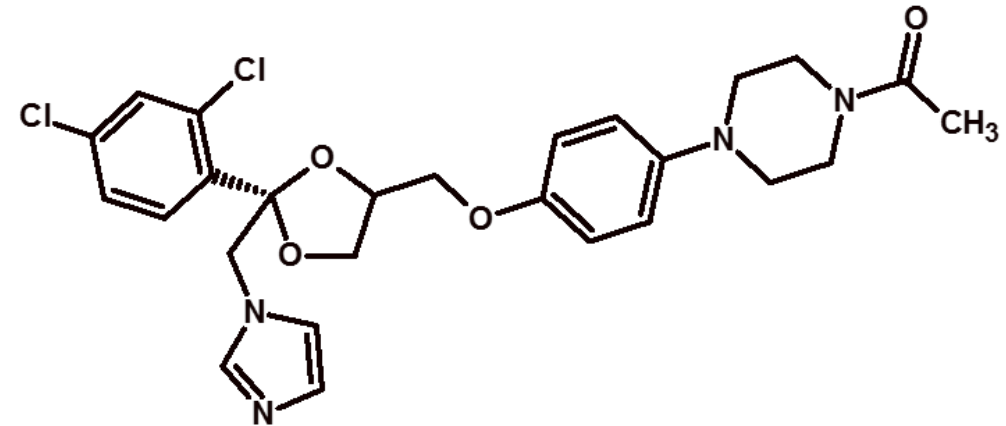
- Adrenokortikoid biyosentezinde görev alan CYP450 enzim/enzimlerinin inhibisyonunu sağlayan nonsteroidal bileşikler



Metirapon



Aminoglutetimit



Ketokonazol