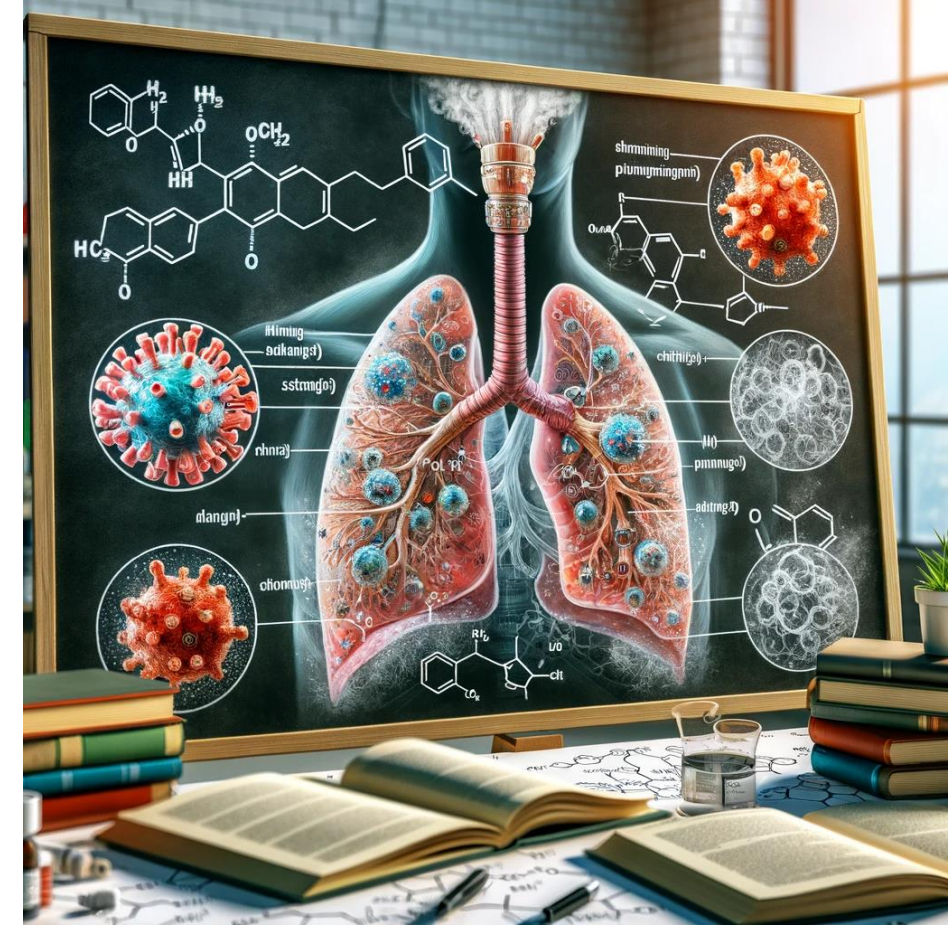


Astım KOAH

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

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Ab.D.



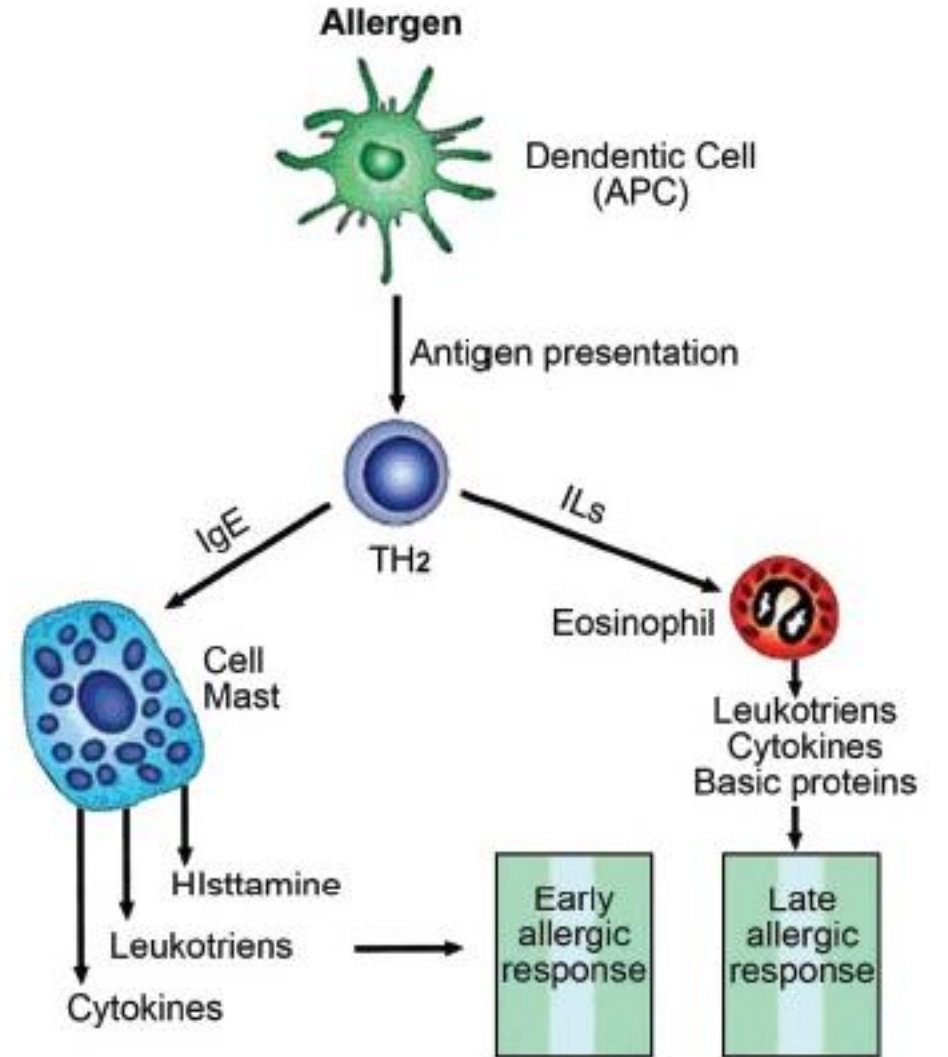
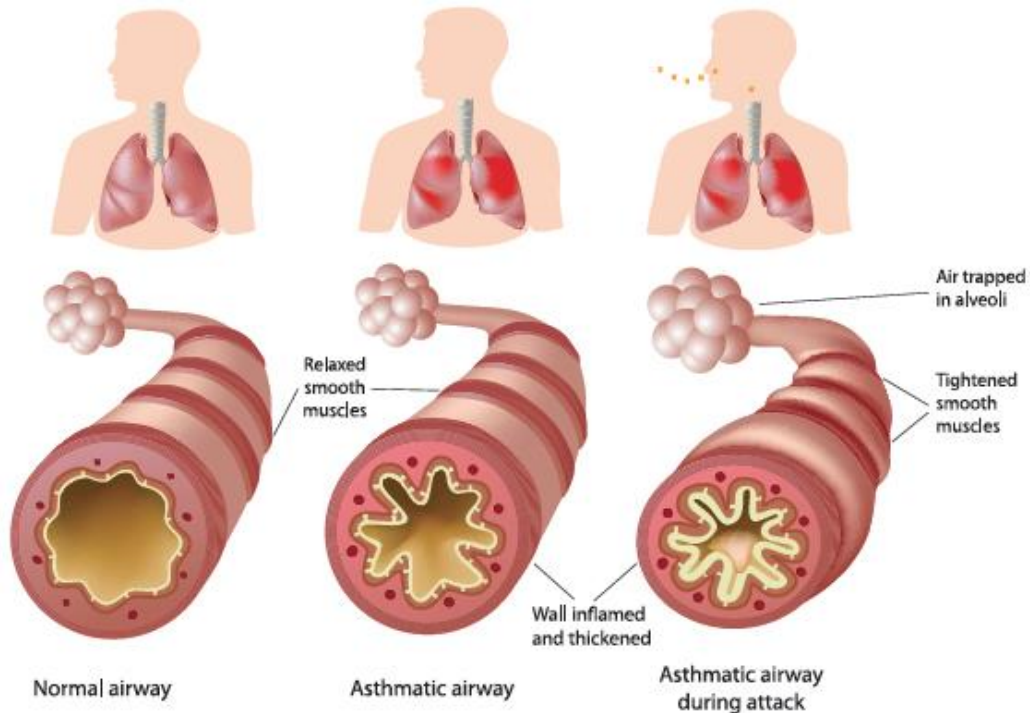
[illegible]

- ## Hijyen Hipotezi

-
- Environment
- 'Developing' countries
Large family size
Rural homes, livestock
Intestinal microflora-variable, transient
Low antibiotic use
High helminth burden
Poor sanitation, high orofaecal burden
- 'Westernized' countries
Small family size
Affluent, urban homes
Intestinal microflora-stable
High antibiotic use
Low or absent helminth burden
Good sanitation, low orofaecal burden
- TH₁
- Non-allergic
- TH₂
- Allergic disorders
(asthma, eczema and rhinitis)
- Genes

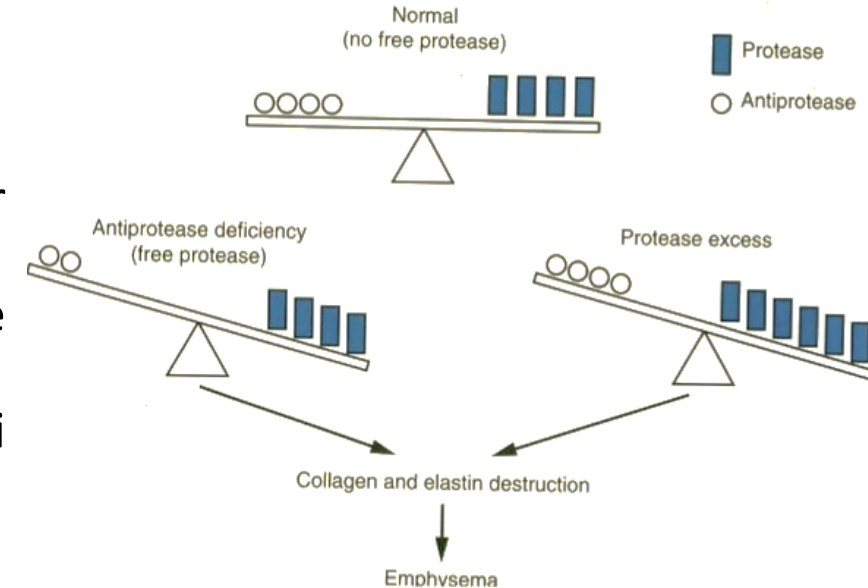
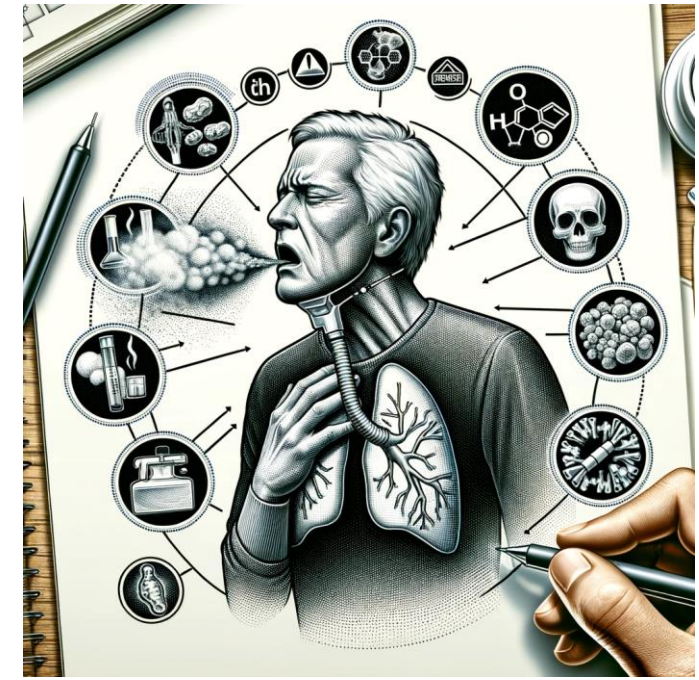
Astım Patogenezi

- Enflamasyon
- Aşırı duyarlılık
- Erken ve geç alerjik yanıt
- Yeniden yapılandırma (remodeling)



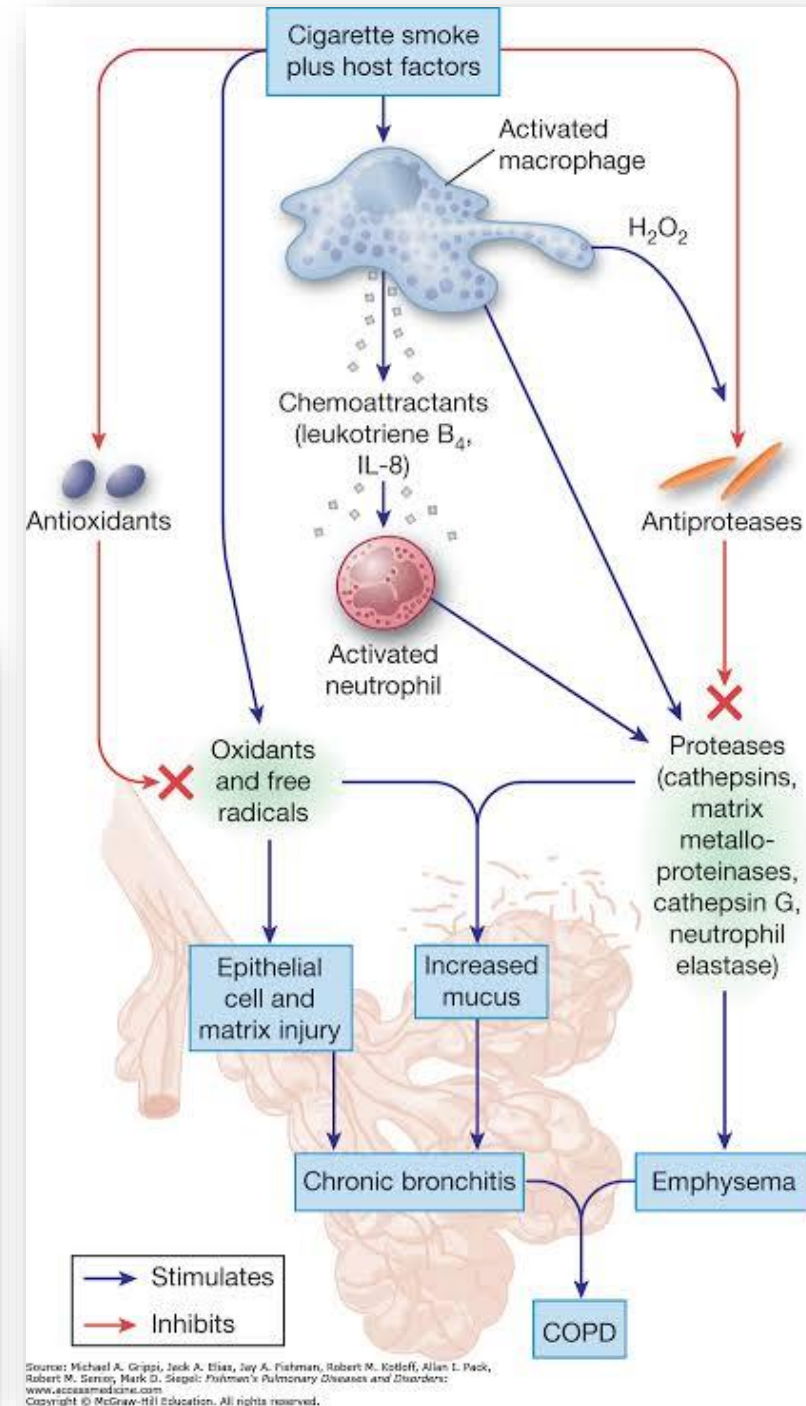
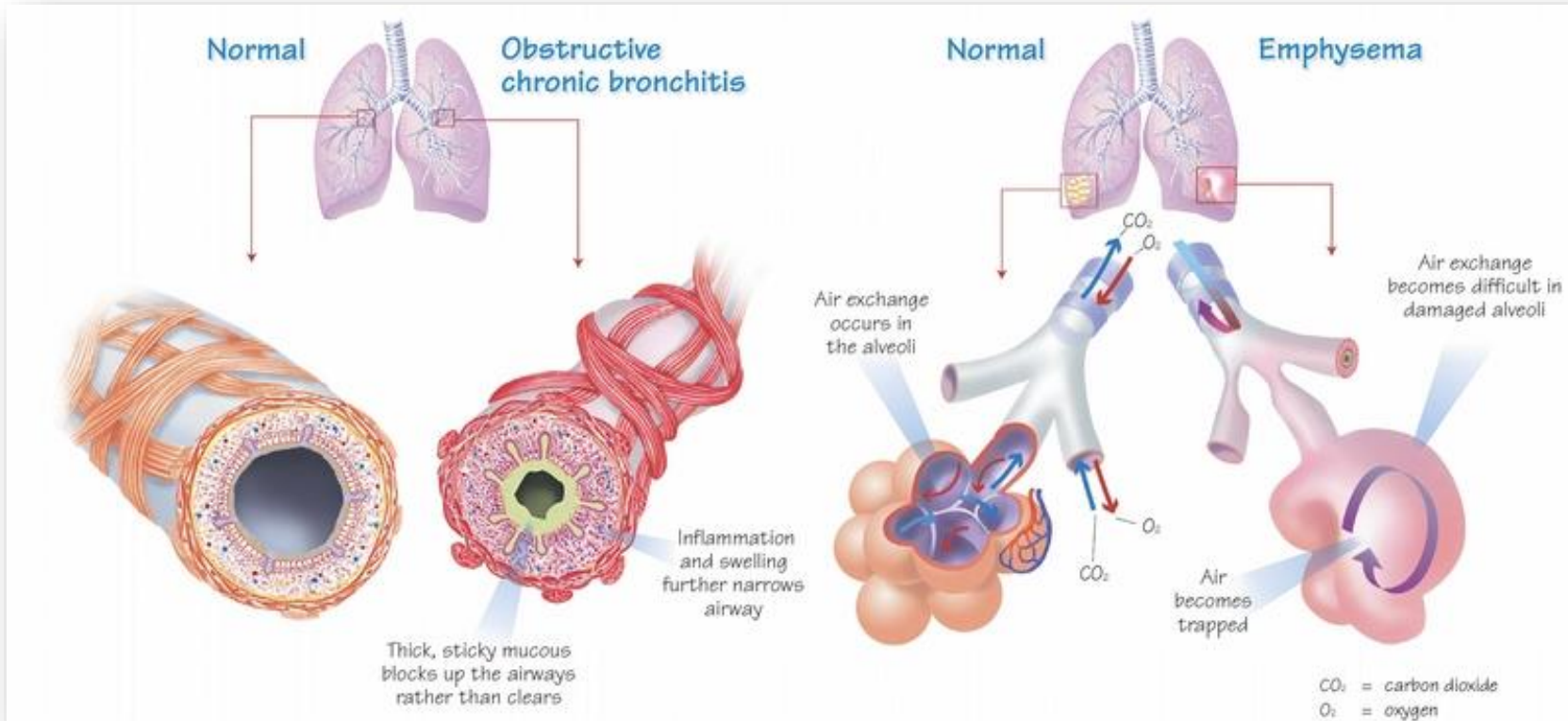
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

- Zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik enflamatuvar yanıtıdır.
- Genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır.
 - Kronik bronşit ve amfizemi tanımlar.
- Astım gibi enflamatuvar bir hastalıktır ancak her ikisinde açığa çıkan enflamasyonun tipi farklıdır.
- Astımda mast hücreleri ve eozinofiller birincil role sahipken, KOAH'da enflamasyon nötrofillerle ilişkilidir ve farklı olarak amfizem de gözlenir.
- Astımdakinin aksine genellikle alerjik componentler içermez ve sigara ile yüksek oranda (%85) ilişkilidir.
- Sigara kullanımı enflamatuvar hücreleri akciğere çeker ve proteolitik bir enzim olan elastaz üretimini uyarır.
- Elastaz akciğer dokusunun yapı bileşeni olan elastini parçalar. Normalde akciğer α_1 -antitripsin (ATT) aracılığıyla elastaza karşı korunur.
- Genetik ve çevresel faktörlerin katkısıyla proteaz/antiproteaz arasındaki dengesizlik, akciğerde yapısal bozulmaya ve amfizeme yol açar.



KOAH PATOGENEZİ

- En önemli semptomlar öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığıdır.
- Farklı oranlarda bulunan kronik bronşit ve amfizem
- İlerleyici hava yolu obstrüksiyonu



Genel Tedavi yaklaşımları (ASTİM)

- Astım semptomları **bronkokonstriksiyon** ve **enflamasyon** sonucunda açığa çıkarlar ve bu nedenle tedavi yaklaşımı bu fizyolojik sorunlar üzerine odaklanmıştır.
- Sağlıklı bireylerde kolinerjik sistemin neden olduğu bronkokonstriksiyon ve adrenerjik sistemin neden olduğu bronkodilatasyon denge halindedir. Bu nedenle astım tedavisinde **antikolinerjikler** ve **adrenerjik agonistler** kullanılmaktadır.
- Antienflamatuar olarak ise **kortikosteroidler**, **mast hücresi degranülasyon inhibitörleri**, **lökotrien modifiye edici ajanlar** ve **IgE monoklonal antikorlar**.
- Tedavide hastalığı kontrol altında tutan ilaçların yanında astım ataklarında hızla rahatlama sağlayacak semptom giderici ilaçlara da ihtiyaç duyulmaktadır.
- Kullanılacak ilaçların çeşidi, sayısı, uygulama yolu ve dozu hastalığın derecesine göre ayarlanır. (Kademeli/Basamaklı tedavi yaklaşımı)

Tedavinin hedefi her basamakta astım kontrolünü sağlamaktır

Bir önceki basamağa oral steroid ve seçilmiş hastalarda anti-IgE ekle. Bu grup hastalar uzman merkezlerce tedavi edilir

İnhaler steroid (yüksek doz) ve uzun etkili beta2-agonist kombinasyonuna lökotrien reseptör antagonisti, teofilin, ve Tiotropium dan biri veya birkaçı eklenebilir.

İnhaler steroid (yüksek doz) ve uzun etkili beta2-agonist

İnhaler steroid (düşük-orta doz) ve uzun etkili beta2-agonist kombinasyonu

İnhaler steroid (düşük doz), ikinci seçenek Lökotrien antagonistleri

Hastanın semptomu olursa semptom giderici bronkodilatör ilaçlar kullanılır. Bu her basamak için geçerlidir.

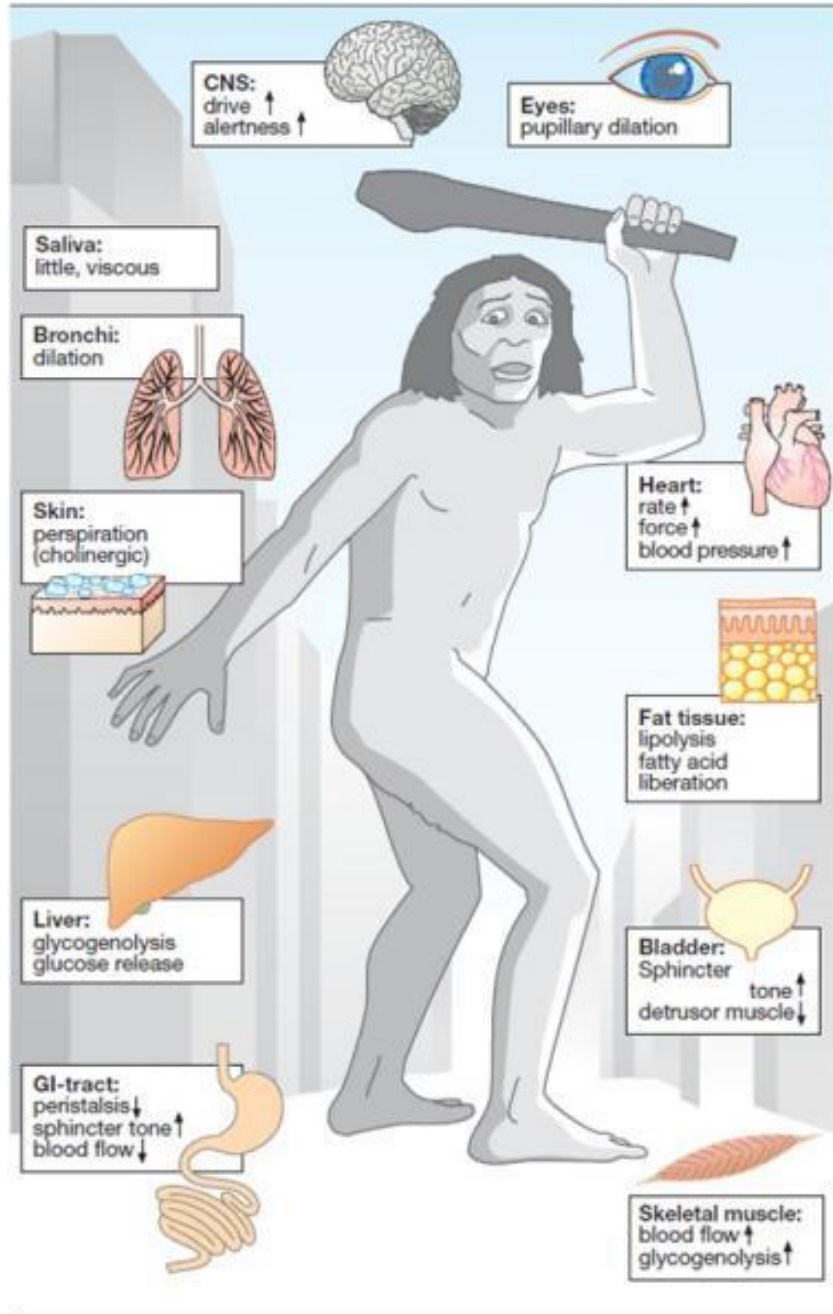
Kontrol sağlanamayan hastada basamak çıkmadan önce hasta uyumu ve tetikleyiciler tekrar gözden geçirilmelidir

En az üç aydır kontrol altında olan hastada tedavi bir basamak inilir. Amaç astım kontrolünü sağlayan ideal ilaç doz ve kombinasyonu hedeflemektir

Genel Tedavi yaklaşımları (KOAİ)

- Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, günümüzde KOAİ tedavisinde kullanılan ilaçların akciğer fonksiyonlarındaki hızlı kaybı veya hastalık gelişimini önleyemediğini göstermektedir. Bu nedenle KOAİ’da kullanılan ilaç tedavisi esas olarak semptomları ve/veya komplikasyonları azaltmaya yöneliktir.
- Astımda olduğu gibi hastalığın şiddetine göre basamaklı bir tedavi yaklaşımı uygulanır.
- Semptomatik tedavinin temelini **bronkodilatörler** oluşturur. Gerekli durumlarda **kortikosteroidler** de kullanılır ancak bu ilaçlara yanıt astımdakine kıyasla daha düşüktür.
- ATT eksikliği olan amfizemli hastalarda α_1 -antitripsin tedavisi uygulanabilir.

Old	0: At Risk	I: Mild	II: Moderate IIA IIB		III: Severe
New	0: At Risk	I: Mild	II: Moderate	III: Severe	IV: Very Severe
Characteristics	- Chronic symptoms - Exposure to risk factors - Normal spirometry	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 \geq 80\%$ - With or without symptoms	$FEV_1/FVC < 70\%$ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ - With or without symptoms	$FEV_1/FVC < 70\%$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ - With or without symptoms	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 < 30\%$ or $FEV_1 < 50\%$ predicted plus chronic respiratory failure
	Avoidance of risk factor(s); influenza vaccination				
		Add short-acting bronchodilator when needed			
			Add regular treatment with one or more long-acting bronchodilators Add rehabilitation		
				Add inhaled glucocorticosteroids if repeated exacerbations	
					Add long-term oxygen if chronic respiratory failure Consider surgical treatments

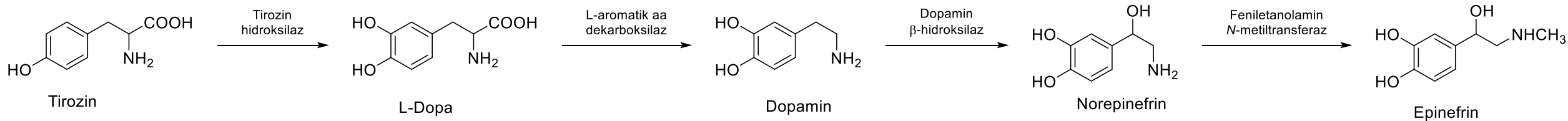


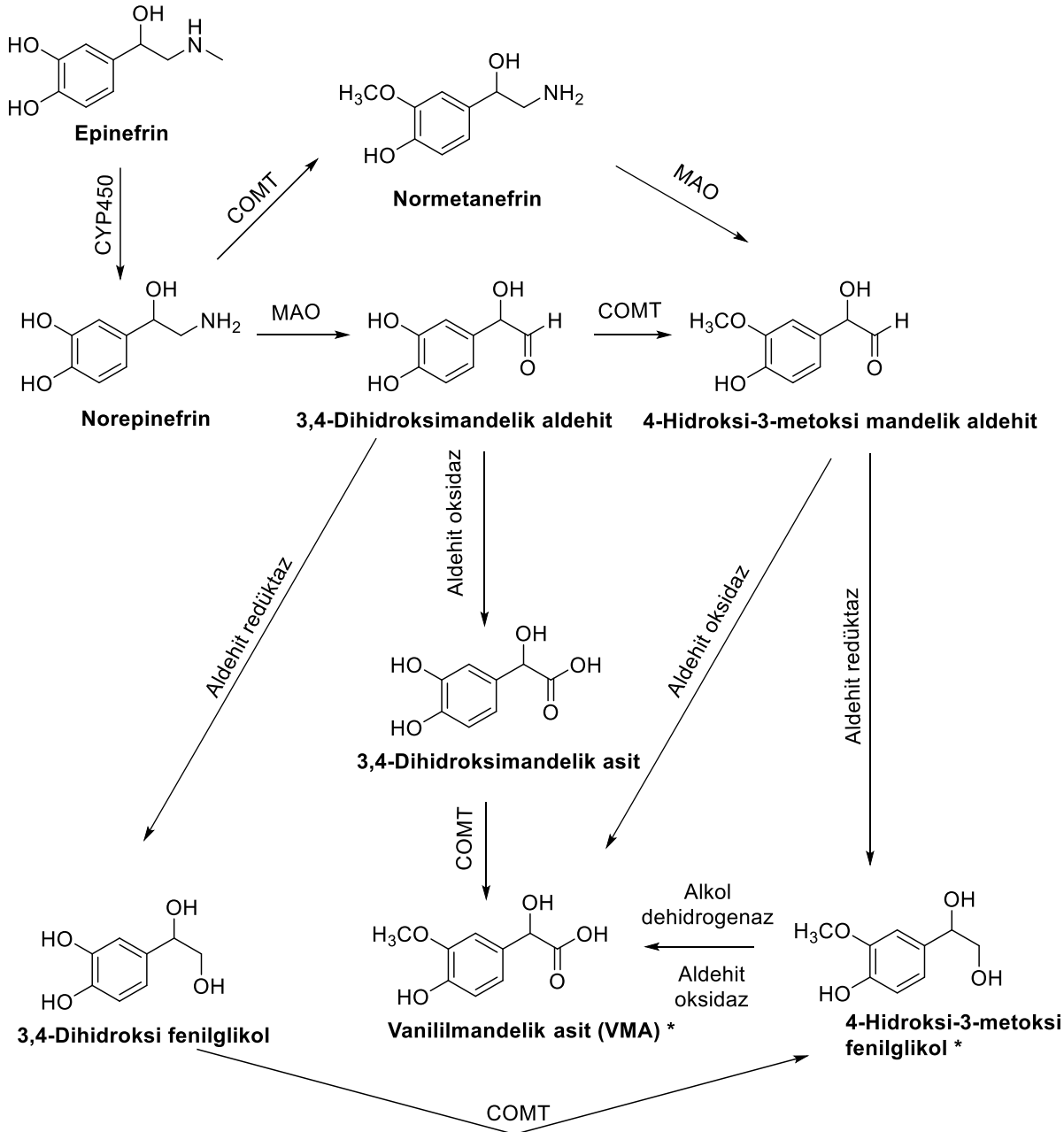
Sempatik Sistem

«Savaş ya da Kaç»

β_2 -Adrenerjik agonistler

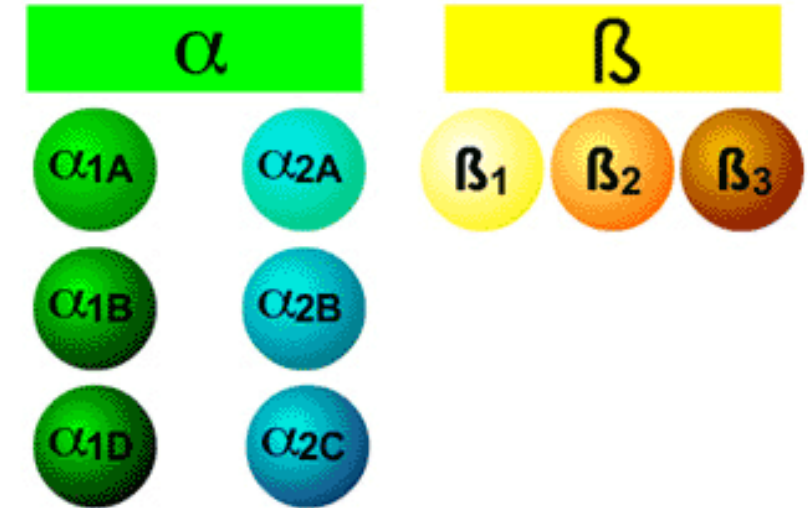
- Bir ilacın selektif β_2 -agonist olma durumunu, otonom sinir sisteminin sempatik uyararı olan nörotransmitter norepinefrinle (NE) olan yapısal ilişkisi belirlemektedir. Postsinaptik reseptörlerde NE gibi etki eden tüm ilaçlar semptomimetik veya adrenerjik agonist olarak isimlendirilirler. Epinefrin (EPI) de adrenal medulladan salgılanan ve adrenerjik reseptörlerle NE ile aynı şekilde etkileşen adrenerjik hormondur.
- Kateşolamin türevleridirler. Hem asidik hem de bazik gruplar taşırlar ancak fizyolojik pH'da baz olarak davranır (pH=7.4, pKa=9.6) ve %99 oranında iyonize haldedir.





- Presinaptik nöronlardan geri alınır veya MAO ya da COMT ile metabolize olur.
- Bu iki enzime dayanıklı agonistlerin oral biyoyararlanımının daha yüksek ve etki sürelerinin ise daha uzun olacağı unutulmamalıdır.
- Adrenerjik reseptörlerle (α veya β) etkileşirler.

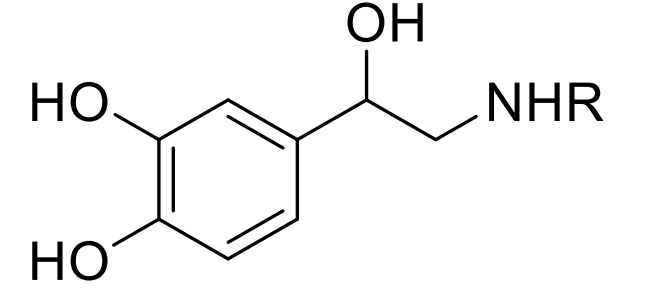
Adrenoceptor Classification



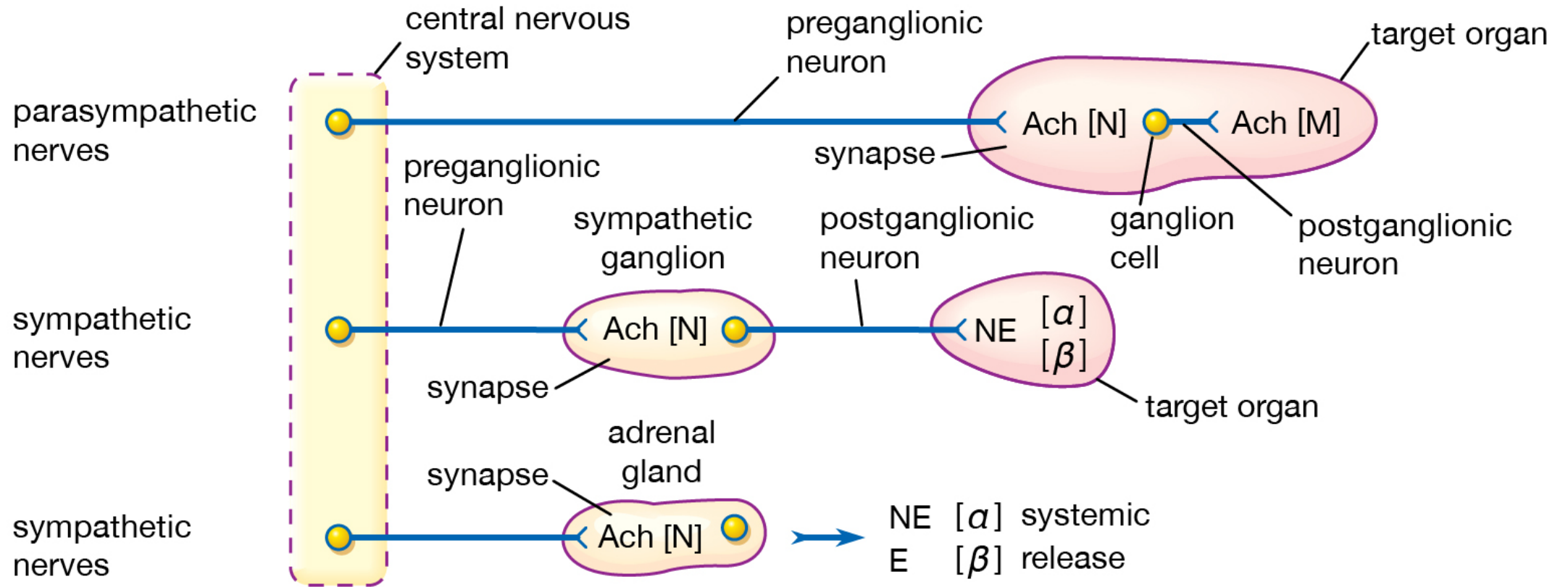
Tablo 1. Adrenerjik reseptörlerin özellikleri^[4].

Reseptör	Agonistler	Hedef doku	Yanıt
α_1	E $\geq$ NE > > İso Fenilefrin	Vasküler düz kaslar	Kontraksiyon
		Genitoüriner düz kaslar	Kontraksiyon
		Karaciğer	Glikojenoliz; glikoneogenez
		İntestinal düz kaslar	Relaksasyon
		Kalp	Artmış kontraktıl güç; aritmi
α_2	E $\geq$ NE > > İso Klonidin	Pankreatik adacıklar	Azalmış insülin sekresyonu
		Trombositler	Agregasyon
		Sinir uçları	Azalmış NE salınımı
		Vasküler düz kaslar	Kontraksiyon
β_1	İso > E= NE Dobutamin	Kalp	Artmış kasılma hızı ve gücü
			Artmış AV nodal ileti
		Jukstaglomerüler hücreler	Artmış renin sekresyonu
β_2	İso> E> > NE Terbutalin	Düz kaslar (vasküler, bronşiyal, gastrointestinal, genitoüriner)	Relaksasyon
		İskelet kasları	Glikojenoliz; artmış K ⁺ alımı
		Karaciğer	Glikojenoliz; glikoneogenez
β_3	İso= NE> E	Yağ dokusu	Lipoliz

E: Epinefrin, NE: Norepinefrin, İso: İsoproterenol.



Norepinefrin (NE) R=H
Epinefrin (EPI) R=CH₃
İsoproterenol (İSO) R= -CH(CH₃)₂



Ach	Acetylcholine	[N]	Nicotinic acetylcholine receptor
E	Epinephrine	[M]	Muscarinic acetylcholine receptor
NE	Norepinephrine	[α]	Norepinephrine receptor subtype
		[β]	Norepinephrine receptor subtype

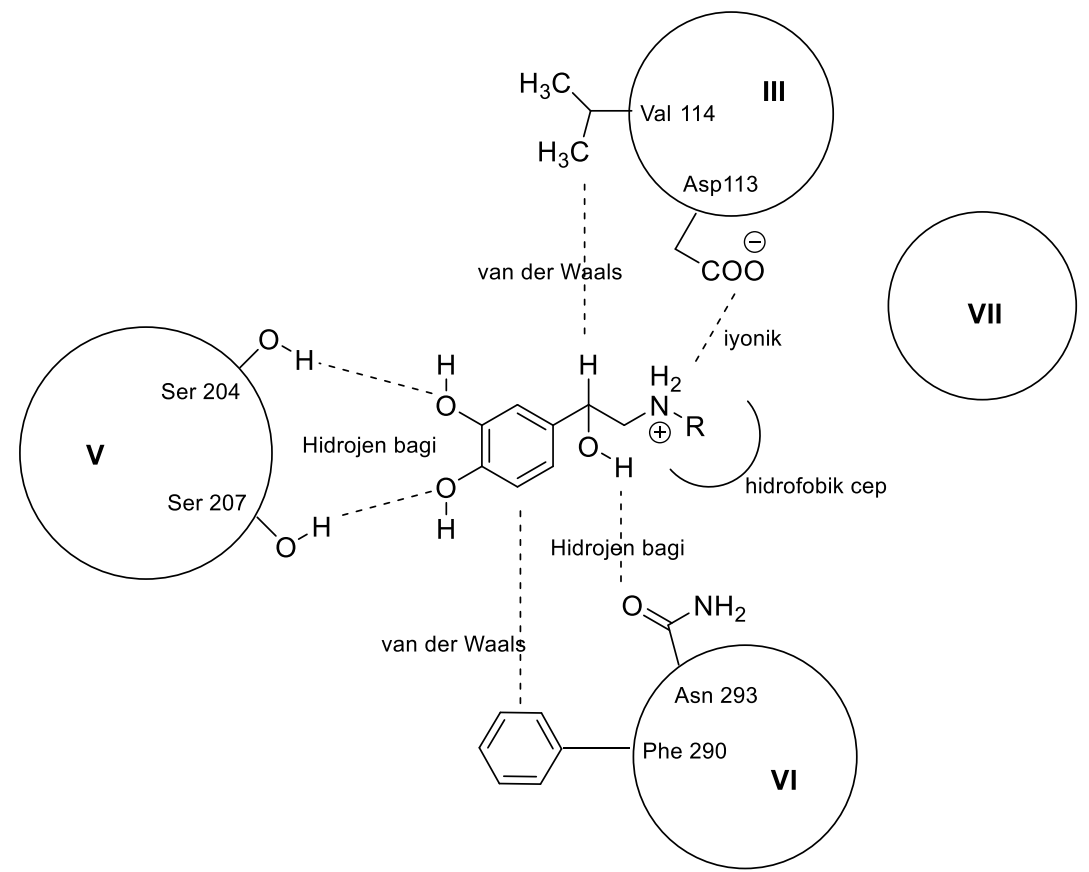
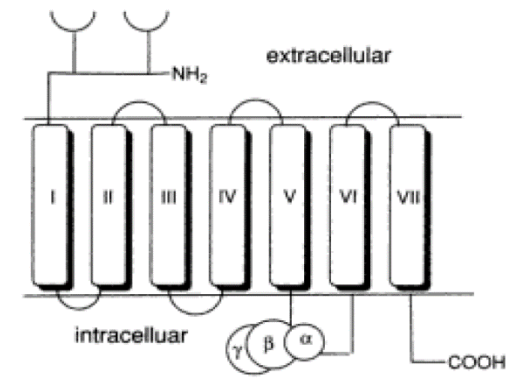
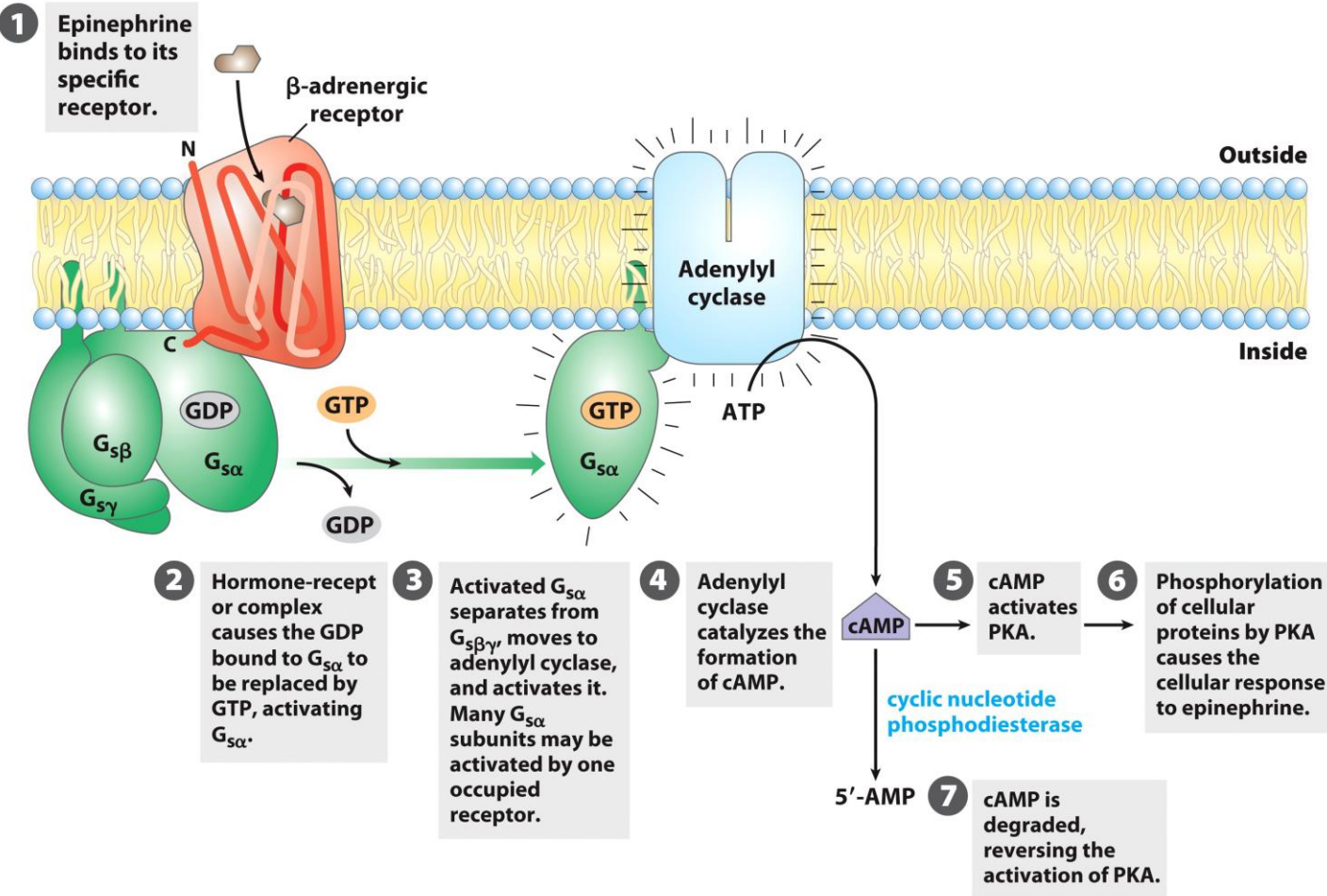
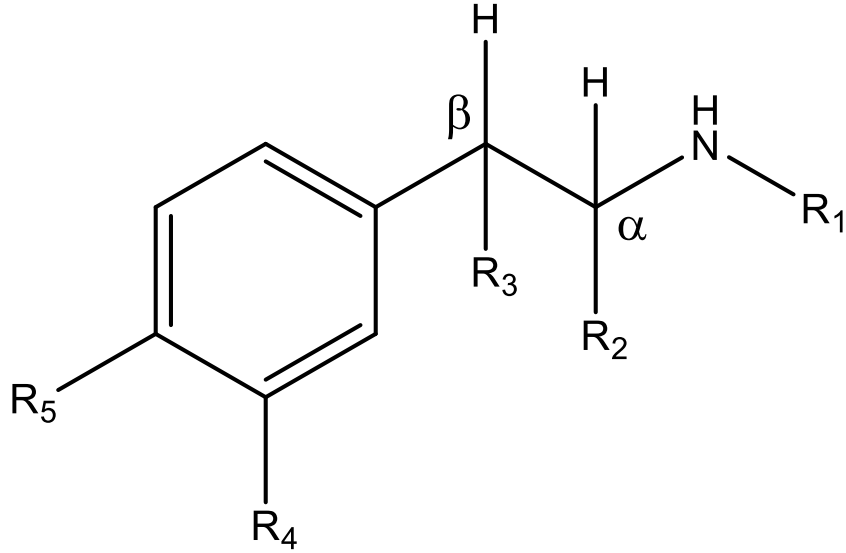
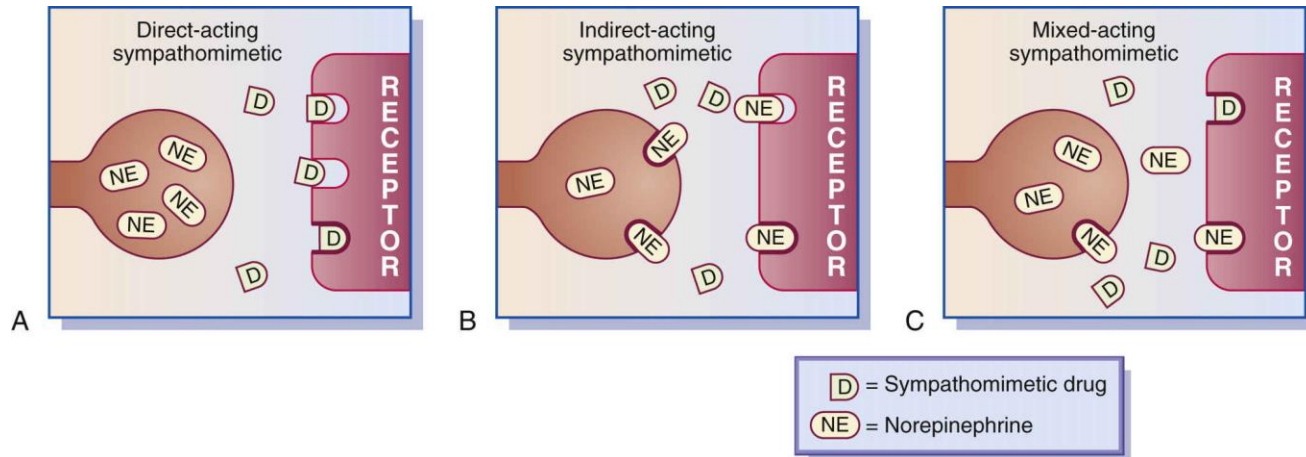


Figure 12-4a
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

YAPI ETKİ İLİŞKİSİ



- Farmakofor; β -Feniletilamin
- α/β seçicilik (R_1),
- Metabolik stabilite/etki süresi (R_2)
- Direkt, indirekt ve karışık etki (R_3 , R_4 ve R_5)



Etki	R_3	R_4	R_5
Direkt	OH	OH	OH
	OH	OH	H
İndirekt	H	H	H
	H	H	OH
Karışık	H	OH	OH
	OH	H	OH

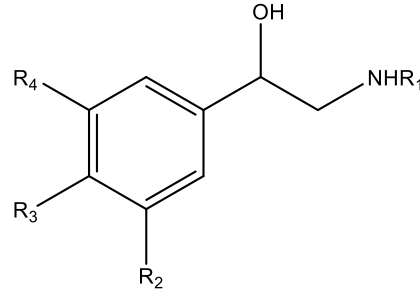
YAPI ETKİ İLİŞKİSİ

- R_1 t-butil veya aril alkil ise α -reseptör afinitesi tamamen kaybolur ve β -reseptör seçiciliği β_2 yönünde artar.
- R_2 de süstitüsyon MAO ile metabolizasyona dayanıklılığı arttırır. Eğer etil grubu varsa β_2 seçiciliğine olumlu katkı sağlar.
- N-süstitüenti dışında, uygun süstitüe fenil yapısı da β_2 seçicilikte önemlidir.



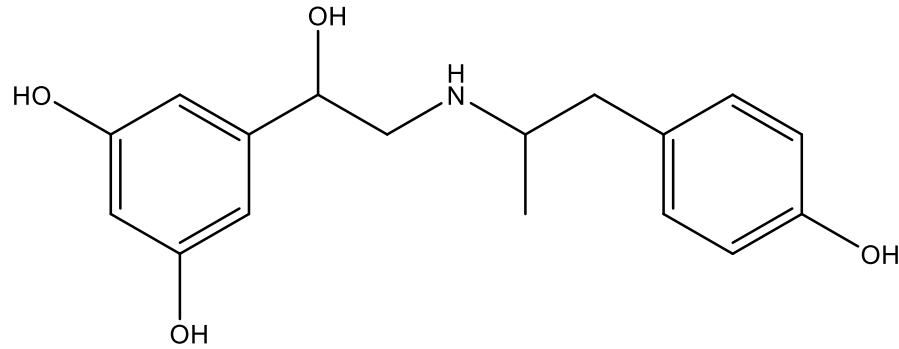
- Bu halkalar COMT metabolizasyonuna karşı dayanıklılık sağlayarak etki süresini de uzatmaktadırlar.

Kısa etkili β_2 -agonistler (KEBA)



Epinefrin	Metaproterenol	Terbütalin	Albüterol/Salbutamol	Pirbüterol
-Nonselektif -Kateşol oksidasyona hassas, aktif olmayan kinanona dönüşür -Diğer tedavilere yanıt alınamadığında IV olarak akut astım ataklarında -Yan etkilere dikkat	-β_2-selektif (Rezorsinol) -En düşük etkili KEBA, izopropil β_2 seçicilik (-) -Oral BY iyi, COMT ile metabolize olamaz -Onset 5dk, ES: 30dk-4s -Aritmi insidansı düşük	-β_2-selektif -Metaproterenol x3 β_2 etki -COMT(-) sadece MAO -Palpitasyon insidansı yüksek	-β_2-selektif (Salisil alkol) -Oral BY iyi, COMT dayanıklı, MAO ile yavaş -Onset 5dk, ES: 4-8s -Levalbuterol R-(-) izomer, nebulizer ile uygulama, albüterolden 4 kat düşük dozda	-β_2-selektif -Piridin izosteri -Albüterole göre β_2 etki yarıya düşmüştür -Sadece inhaler olarak

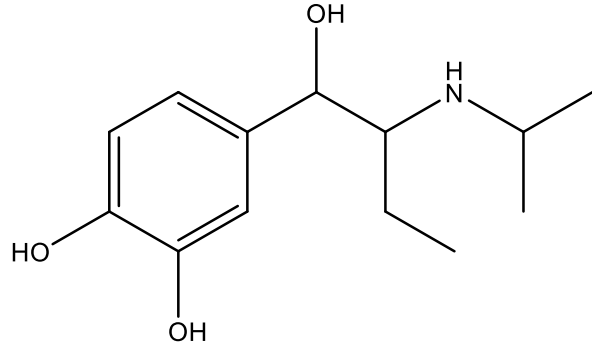
Kısa etkili β_2 -agonistler (KEBA)



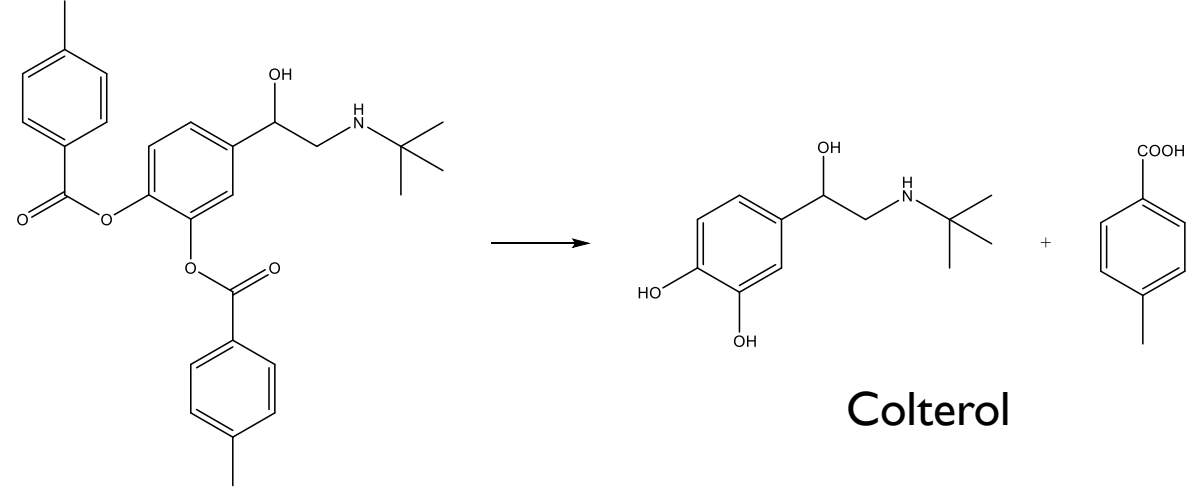
Fenoterol

- Metoproterenol'ün β -hidroksifenil eşleniğidir
- β_2 -selektif (Rezorsinol)
- Rezorsinol halkası; COMT dayanıklı, hacimli N-süstitüsüyonu; MAO metabolizasyonunu yavaşlatır.
- Farmakokinetiği albüterole benzer, oral BY iyi
- Onset hızlı, ES:4-6s

Kısa etkili β_2 -agonistler (KEBA)



İzoetarin

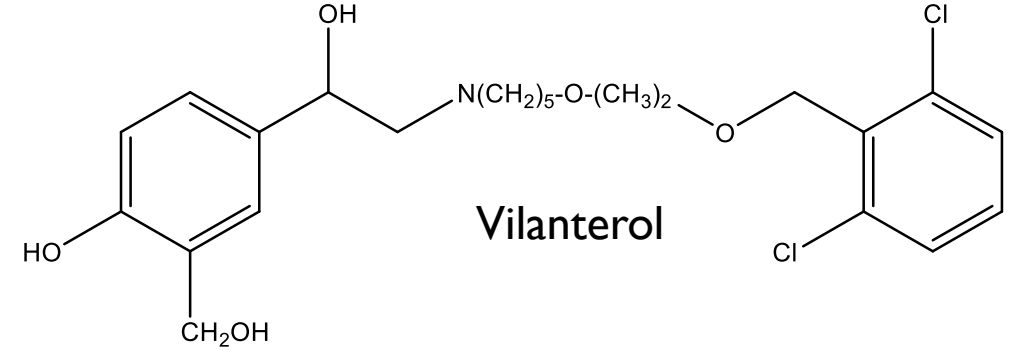
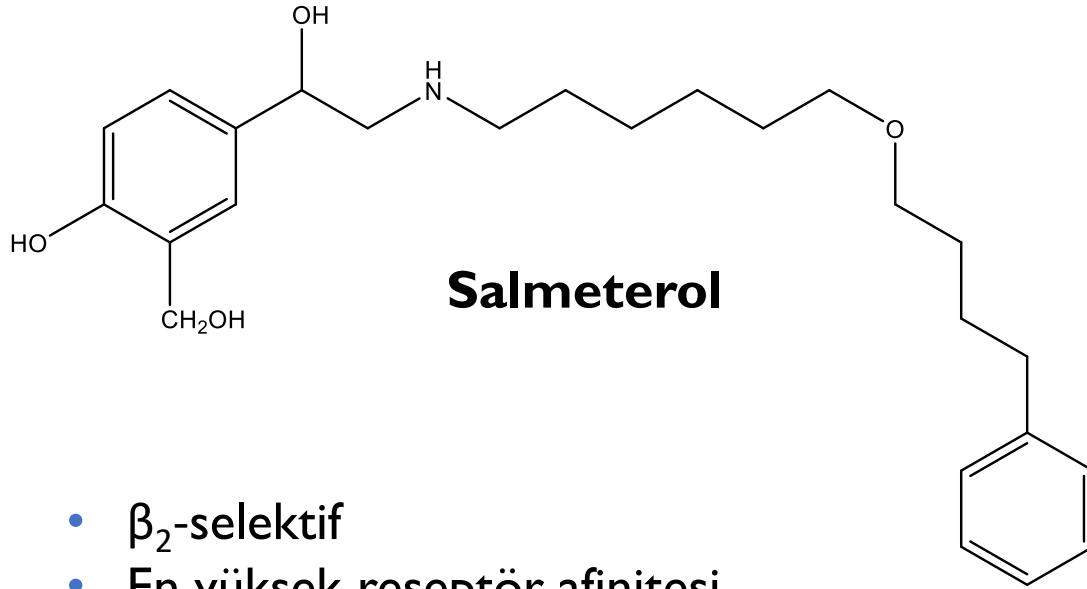


Bitolterol Mesilat (Tornalat)

- β_2 -selektif (α -etil grubu)
- Direkt etkili (β -OH ve kateşol)
- COMT ile metabolizasyona açık ancak α -etil grubu ile MAO metabolizasyonuna dayanıklılık arttırılmıştır.
- Yüksek dozlarda β_1 -etki artar ve ciddi kardiyak YE gözlenir bu nedenle klinik kullanımda yerini metaproterenole bırakmıştır.

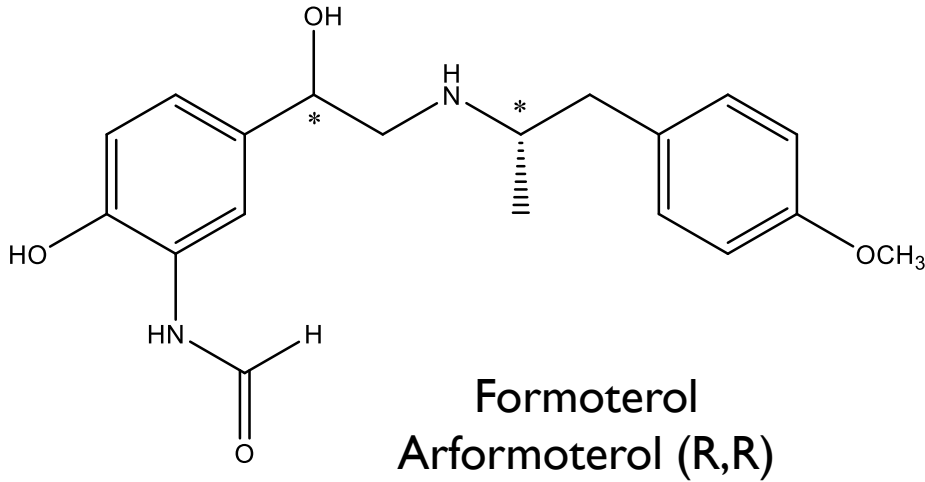
- Akciğerde metabolize olan ön ilaçtır.
- β_2 -selektif, direkt etkili (Colterol)
- İzoetarin ve terbütaline benzer etki gücü
- Ester formun yüksek lipofilik karakteri akciğerde lokal etkiyi sağlar, COMT stabilitesini arttırır ve etki süresini uzatır (8s)
- Ülkemizde yok

Uzun etkili β_2 -agonistler (UEBA)



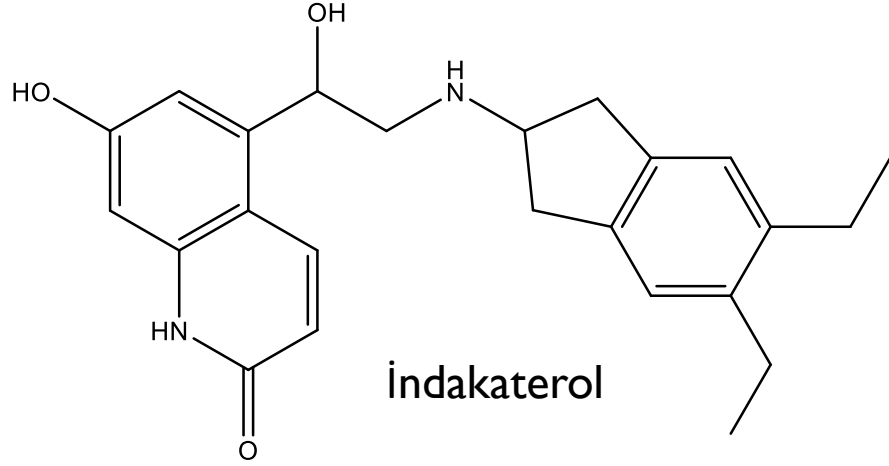
- β_2 -selektif
- En yüksek reseptör afinitesi
- COMT ve MAO'ya dayanıklı
- Artmış lipofilite (logP=3.88, albüterol logP=0.66) sayesinde uzun etki süresi
- Fenilbütoksihekzil N-süstitüenti hidrofobik cebe bağlanır ve aktif bölgeyle etkileşen farmakofor kısmın uygun pozisyonda kalmasını böylelikle stimülasyonun uzamasını sağlar.
- Onset: 20dk, ES: 12s
- Akut ataklarda kullanılmaz, hastalık kontrol edici ajandır.
- Astım tedavisinde tek başına kullanımı tavsiye edilmez.

Uzun etkili β_2 -agonistler (UEBA)

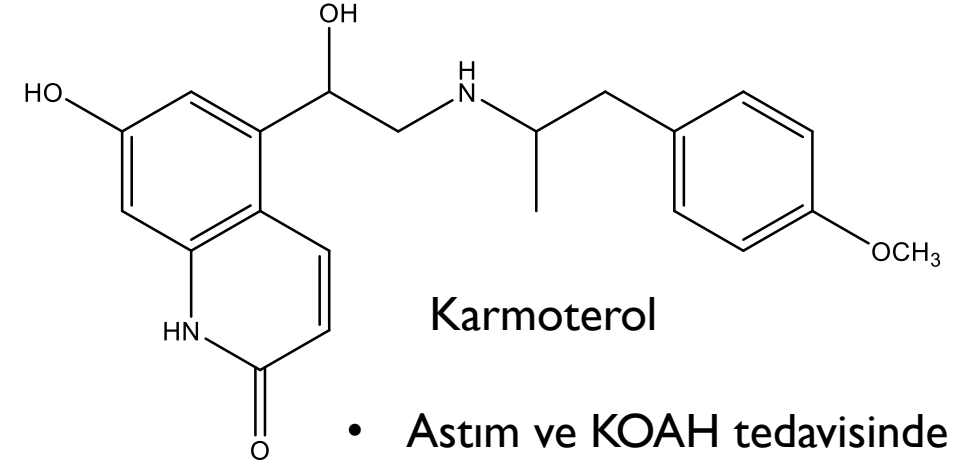


- Salmeterolden daha düşük lipofilite ($\log P=1.6$)
- COMT ve MAO'ya dayanıklı (Fenolik OH üzerinden doğrudan glukuronidasyon, O-demetilasyon ve CYP450)
- Salmeterolden daha hızlı onset: 3dk, ES:12s
- İnhalasyon kuru toz olarak kullanılır, çünkü ısı ve neme hassas
- Formoterol rasemik
- Arformoterol R,R-(-) enantiomer ve 1000 kat daha yüksek afiniteye sahip, sadece KOAH için kullanılır.

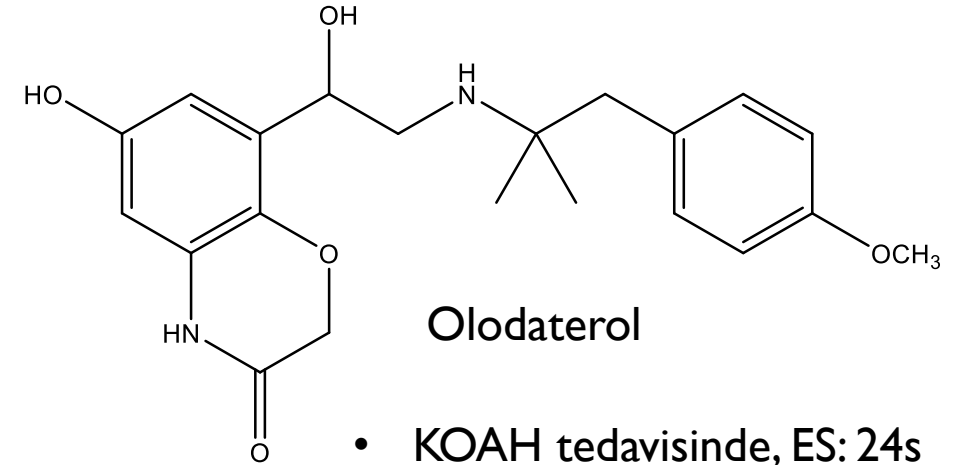
Uzun etkili β_2 -agonistler (UEBA)



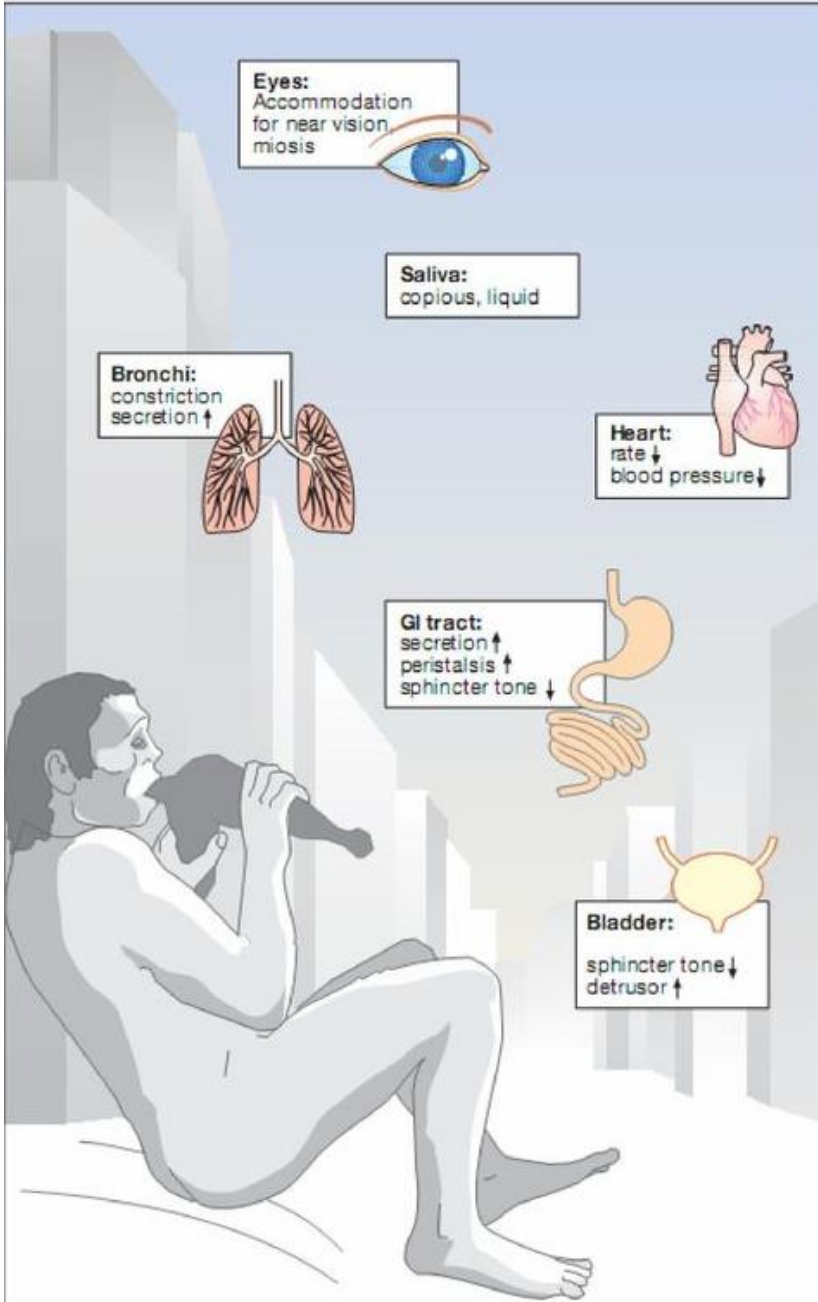
- Salmeterol ile aynı $\log P=3.88$
- Fenolik OH $pK_a=6.7$ (Salmeterol $pK_a=10.2$), bu nedenle fizyolojik pH'da zwitter iyon halinde bulunur (protonlanmış amin/fenoksit)
- Salmeterol fizyolojik pH'da büyük oranda protonlanmış haldedir iyonizasyon durumlarındaki bu fark nedeniyle lipit membranlarla etkileşim oranları değişir ve buna bağlı olarak indakaterolün etki süresi daha uzundur (24s).
- KOAH tedavisinde



- Astım ve KOAH tedavisinde



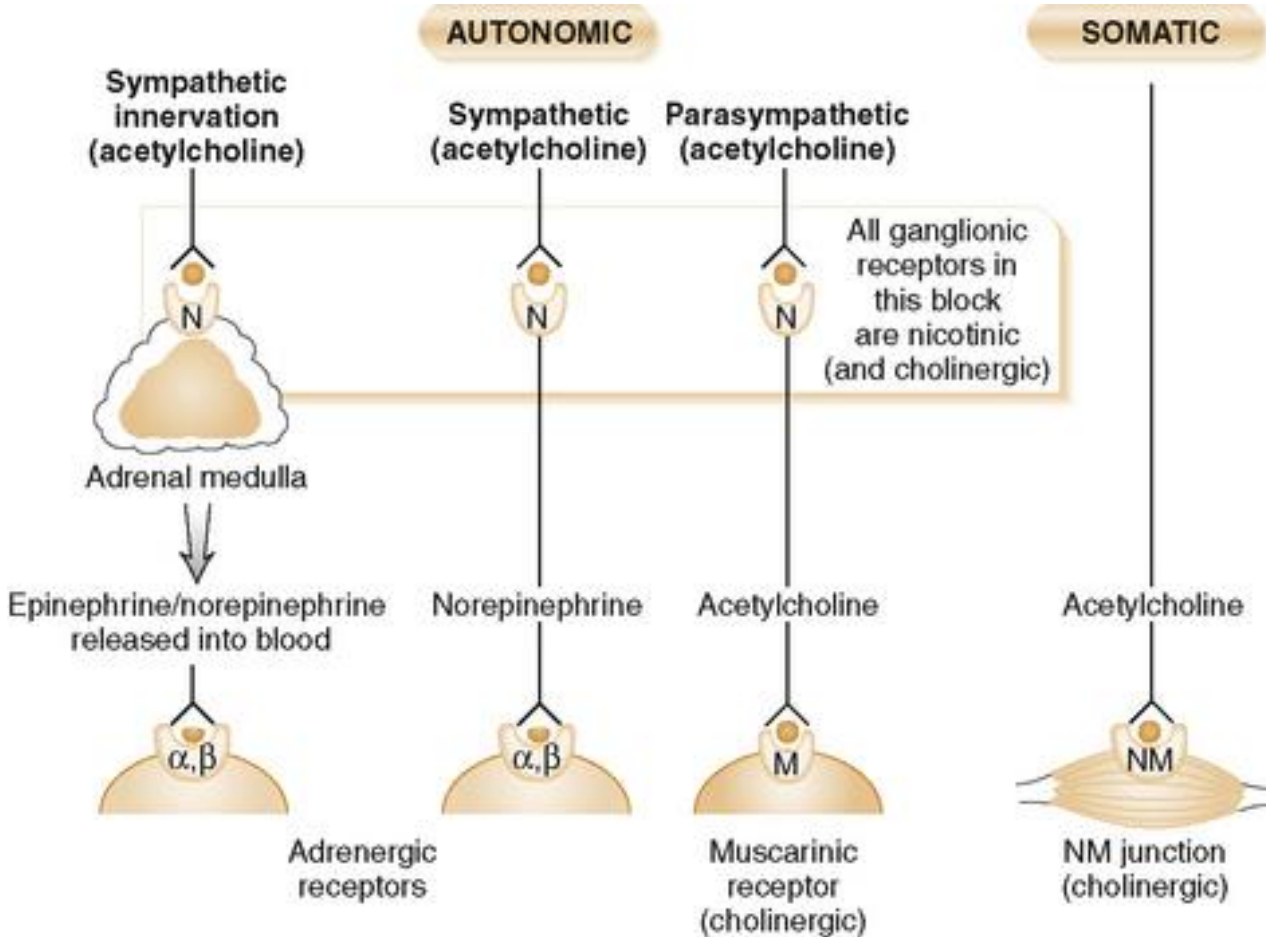
- KOAH tedavisinde, ES: 24s



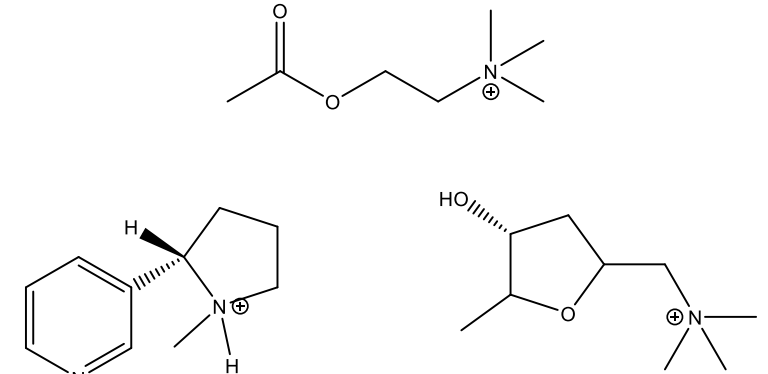
Parasempatik Sistem

«Dinlen ve Sindir»

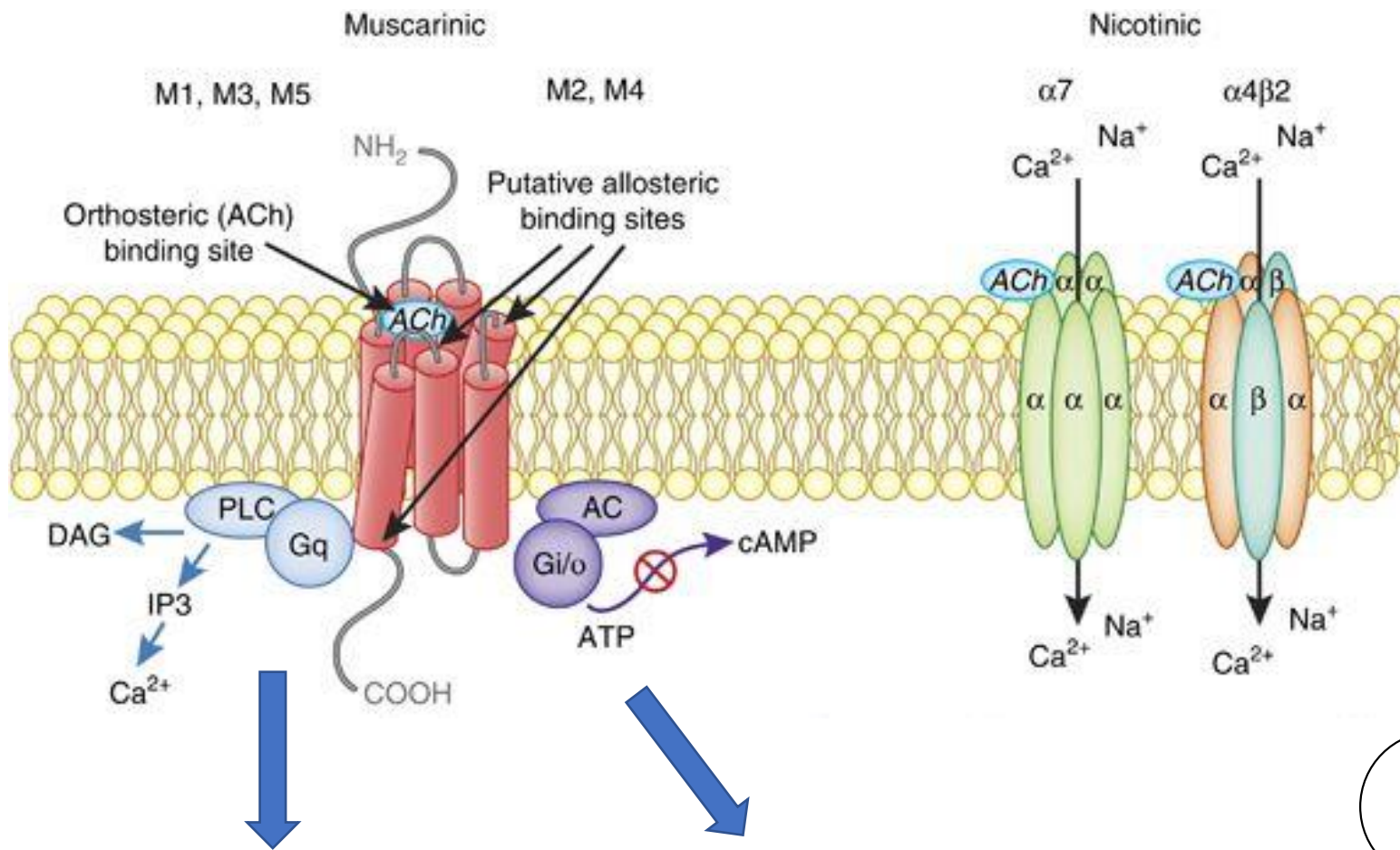
Antimuskarinikler



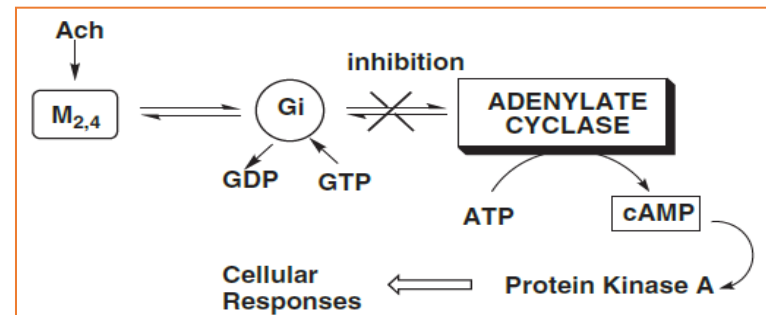
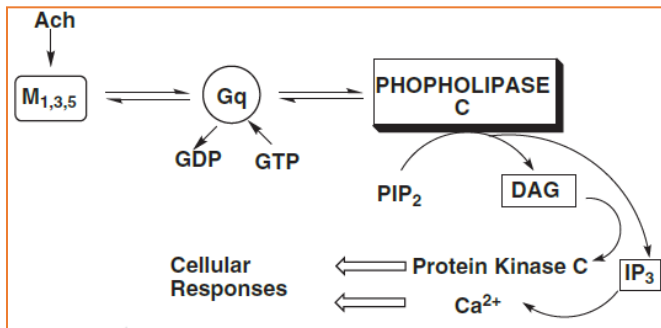
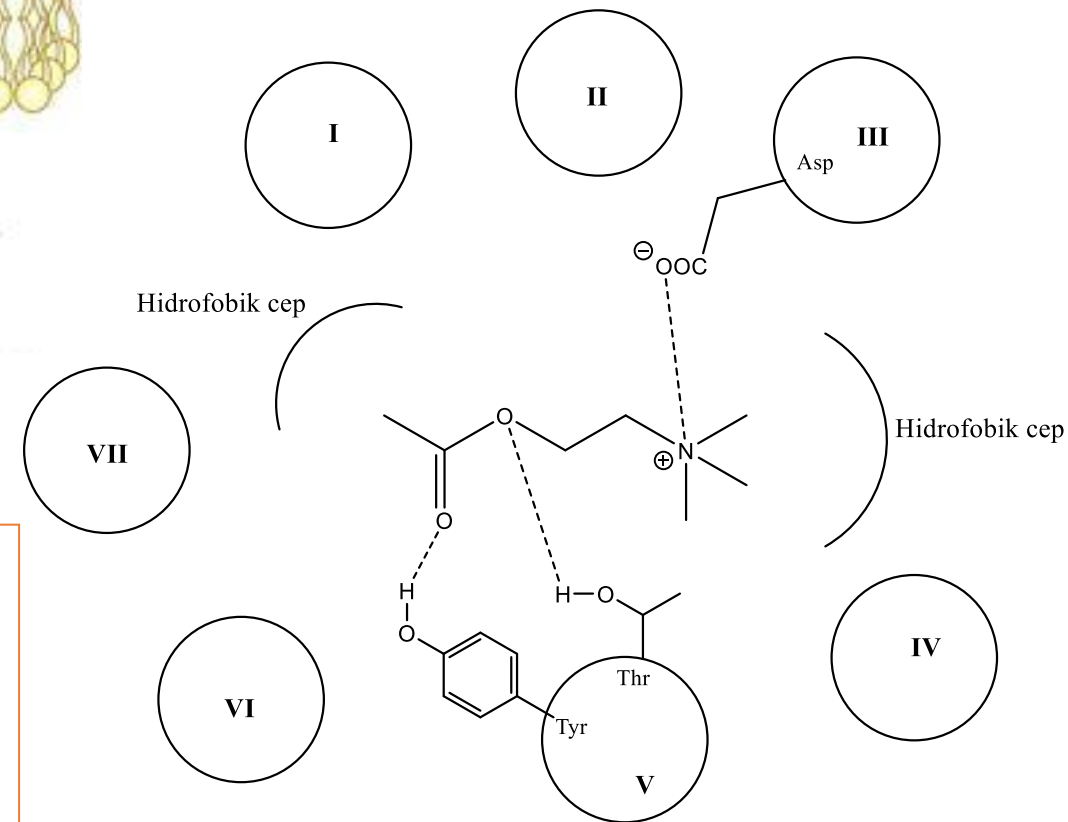
Asetilkolin parasempatik sistemin endojen nörotransmitteridir. Hem otonom hem de somatik sinir sisteminde rol oynar. Bu sinirler muskarin veya nikotinle uyarılma durumlarına göre ikiye ayrılmaktadırlar.



Asetilkolin, Nikotin ve Muskarin

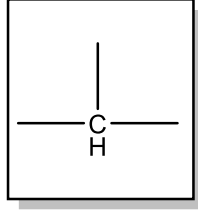
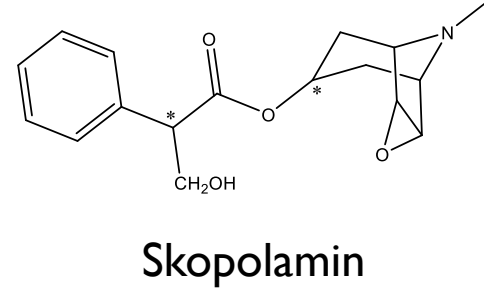
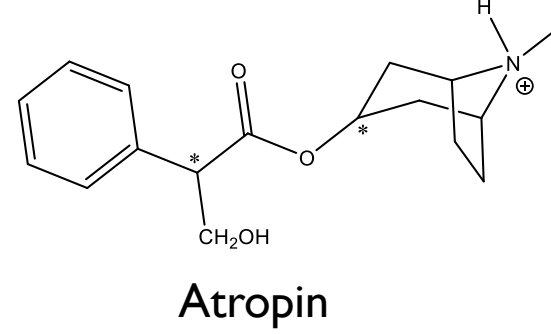
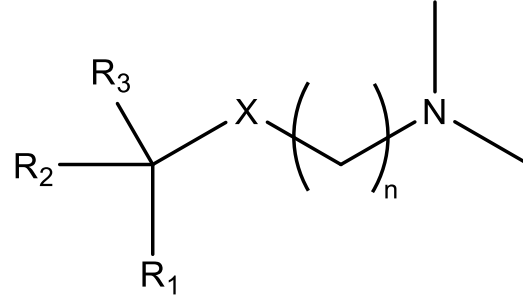


- M₁, M₃, M₅; Stimülan
- M₂, M₄; inhibitör

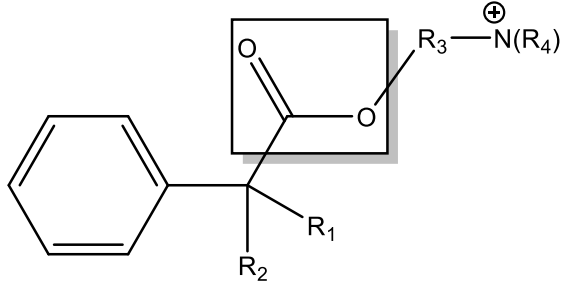


YAPI ETKİ İLİŞKİSİ

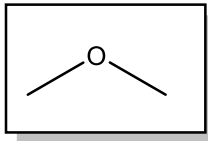
Amino alkoller ($R_1 = OH$)
Amino amitler ($R_1 = CONH_2$)



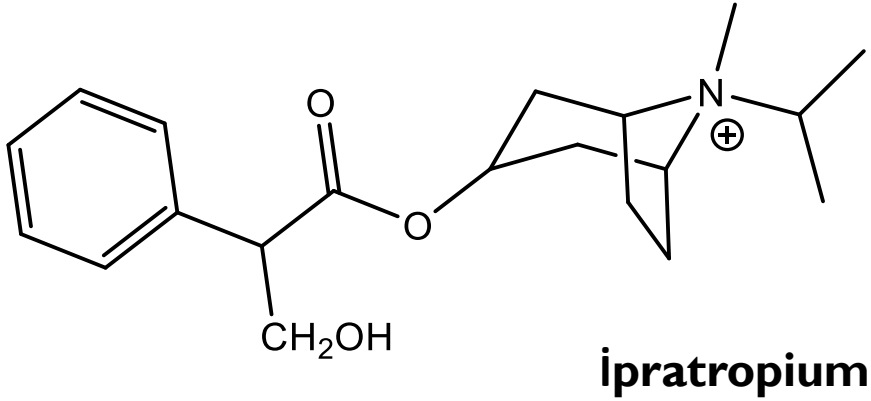
Amino alkol esterler



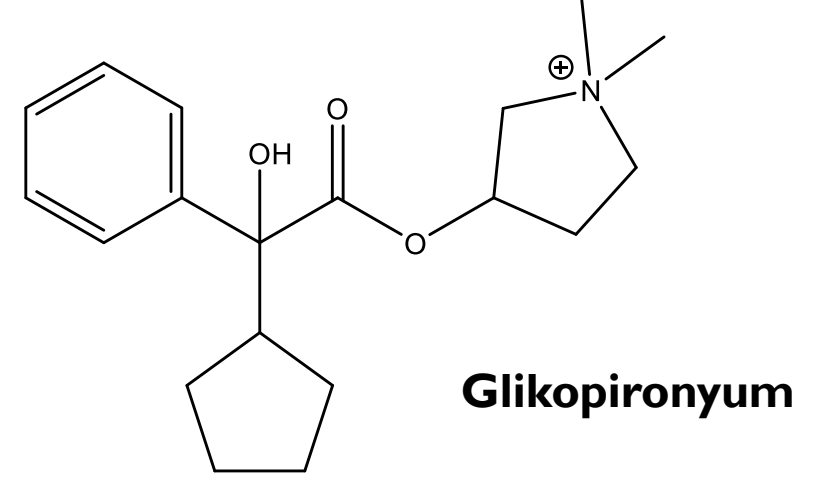
Amino alkol eterler



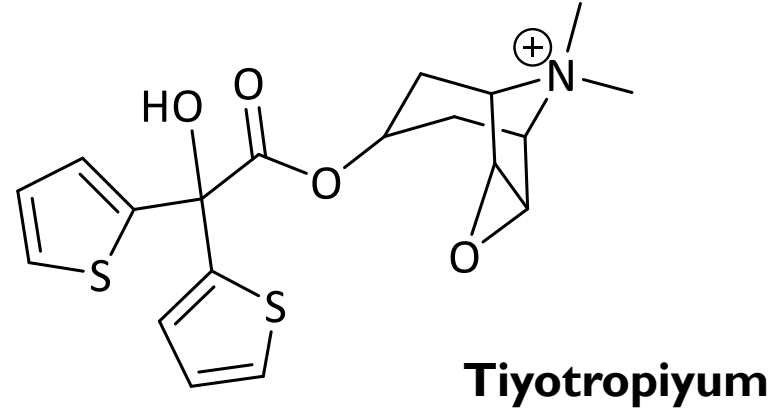
- R_1 ve R_2 , karbosiklik veya heterosiklik olmalı. Kaynaşmış halka sistemleri de olabilir. (Hidrofobik etkileşim)
- R_3 genellikle tersiyer alkol veya hidroksimetil grubu. (Hidrojen bağı)
- Genel olarak amino alkol esterleri yapısı ancak ester değiştirilerek farklı türevler elde edilmiştir. Bu grupların hiçbirini taşımayabilir.
- Katerner ya da fizyolojik pH'da protonize azot reseptörle etkileşimde önemli ancak şart değil. Katerner azotlu türevler oral BY düşer ancak inhalasyon yoluyla uygulamaya müsaittirler.
- N-alkil süstitüenti metil ile optimum aktivite ancak daha hacimli gruplarla da aktif türevler var.
- Halka süstitüe karbon ile amin azotu mesafe kritik değil (2-4 C olabilir)
- Alkol kısmında stereokimya çok fark yaratmıyor ancak asit kısmındaki enantiyomerlerde R-enantiyomer S-enantiyomerden 100 kat daha aktif.



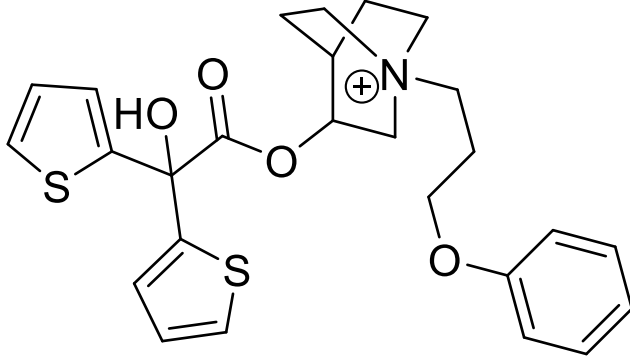
- Katerner N sebebiyle yüksek hidrofilik karakter, inhalasyon sonrası akciğerden emilim düşük, dozun çoğu yutulmaktadır.
- KOAH'da gözlenen bronkospazmda tercih edilir, astımda kullanımı pek yok
- Ayrıca rinore için sprej olarak kullanımı da var.
- Onset; 15dk, ES<4s.
- Diğer ilaçlarla kullanımı risksiz.
- Esterazlar ile inaktif metabolitlerine parçalanır.
- Sistemik yan etki oranı düşük.
- Albüterol ile kombine preparatı



- Onset: 30 dk, ES: 7-8 s
- KBB geçişi düşük, sistemik yan etkileri az
- Hem p-glikoproteinlerinin hem de CYP2D6 substratıdır.
- O-dealkilasyon, hidroksilasyon, O-glukuronit metabolitleri.

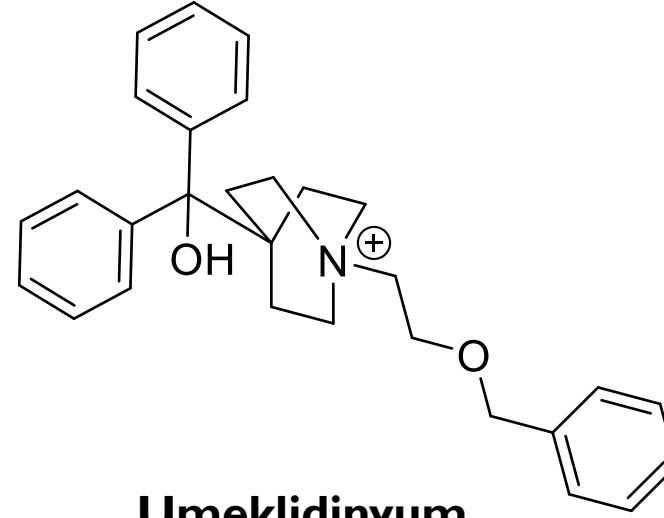


- Katerner N sebebiyle yüksek hidrofilik karakter
- KOAH'da gözlenen bronkospazmda tercih edilir, astımda kullanımı daha düşük oranda.
- Onset; 30dk, ES=24s.
- Diğer ilaçlarla kullanımı risksiz.
- CYP3A4, CYP2D6, glutatyon konjugatı
- Sistemik yan etki oranı düşük.



Aklidinyum

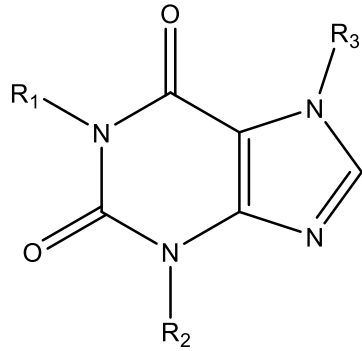
- Onset: 30 dk, ES: 30s
- Esterazlarla asit ve alkol komponentlerine ayrıca
- CYP3A4 ve CYP2D6 ile monooksijenasyon



Umeklidinyum

- Onset: 15 dk, ES: 24s
- Vilanterol kombine preparatı
- Hem p-glikoproteinlerinin hem de CYP2D6 substratıdır.
- O-dealkilasyon, hidroksilasyon, O-glukuronit metabolitleri.

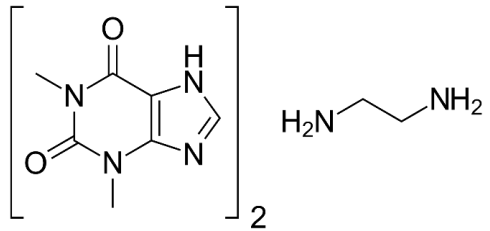
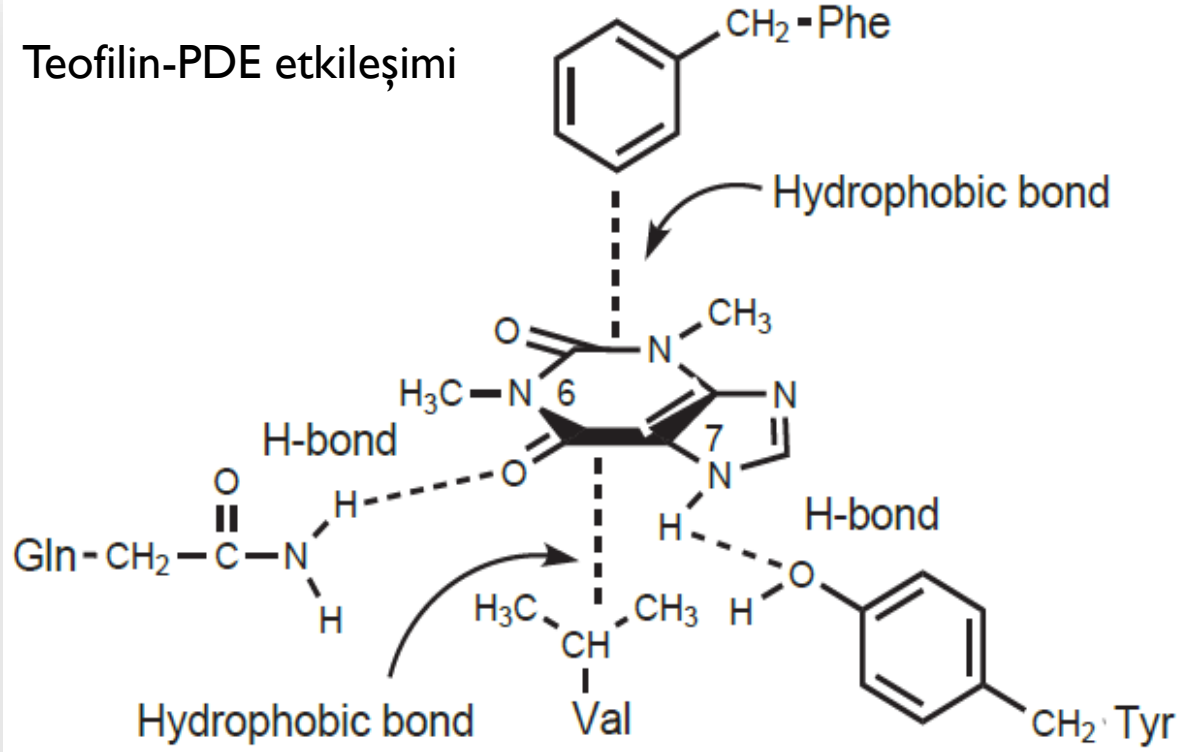
Metilksantinler



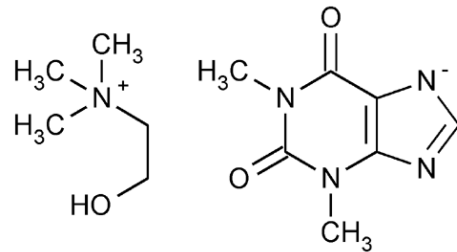
- Doğal olarak kahve, çay ve kakaoda bulunur.
- Santral sinir sistemi stimülanıdır.
- Pürin baz yapısına sahiptir. (Kaynaşmış pirimidin ve imidazol halkaları)

	R ₁	R ₂	R ₃
Kafein	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Teofilin	CH ₃	CH ₃	H
Teobromin	H	CH ₃	CH ₃

Teofilin-PDE etkileşimi

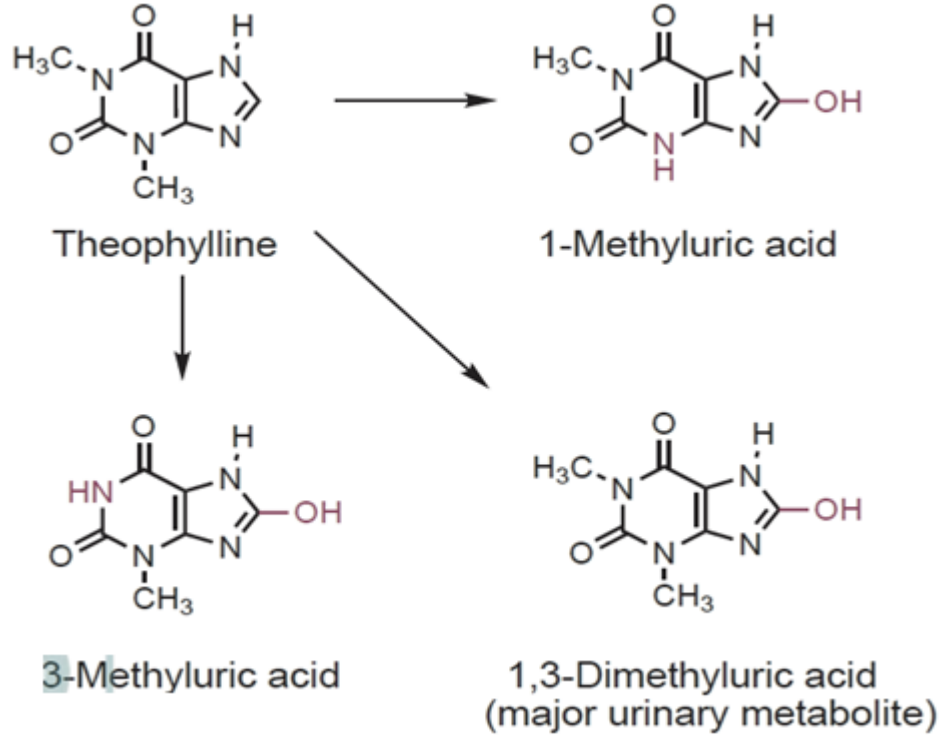


Aminofilin (%70)

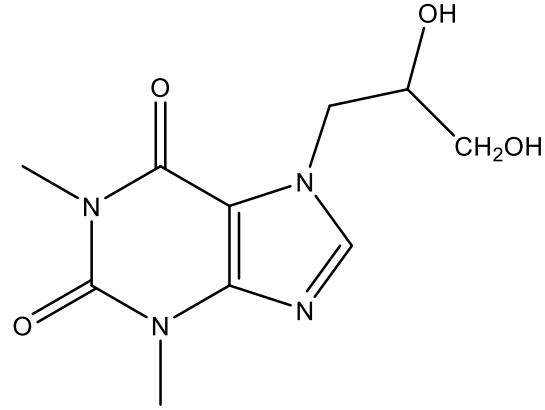


Okstrifilin (%64)

- Metilksantinlerden teofilin astım ve KOAH tedavisinde bronkodilatör olarak kullanılmaktadır.
- Ancak β_2 -agonistlerin ve inhale steroidlerin tedaviye girmesi ile kullanımı azalmıştır. Terapötik penceresi dardır.
- Teofilinin bronkodilatör etkiyi nasıl sağladığı net olarak bilinmemektedir. Ancak PDE inhibisyonu yaptığı bilinmektedir. Ayrıca adenozin antagonistidir ve kateşolamin salımını uyarır.
- Hem asidik (N7), hem de bazik azot (N9) taşımaktadır.
- Fizyolojik pH'da asidik ($pK_a=8,6$) karakterde bu nedenle suda çözünürlüğü düşüktür. Organik bazlarla tuzları hazırlanarak kullanılır.



- C8 oksidasyon ve N-demetilasyon ile metilürik asit türevlerine metabolize olmaktadır.
- Metabolitlerinden hiçbiri ürik asitin kendisi olmadığı için Gut Hastalarında güvenle kullanılabilir.
- Doz aşımı ventriküler aritmi, konvülsiyon ve hatta ölümle sonuçlanabilir.
- Kinolonlar, makrolitler, selektif olmayan β -blokerler, efedrin, kalsiyum kanal blokerleri, simetidin ve oral kontraseptiflerle kullanımında plazma konsantrasyonu artar. Dikkat!
- Astımın 2, 3 ve 4. basamak tedavisinde alternatif koruma tedavisi amaçlı kullanılabilir.
- Orta şiddette KOAH için yeterli rahatlama sağlanamadığı ve diğer bronkodilatörler tolere edilemediğinde uzun salınlı teofilin kullanılabilir.

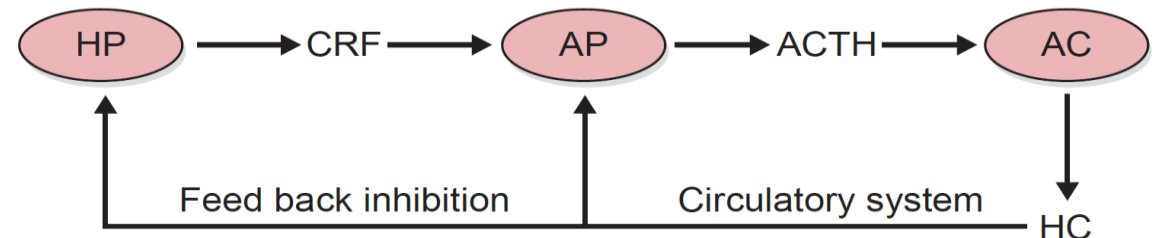
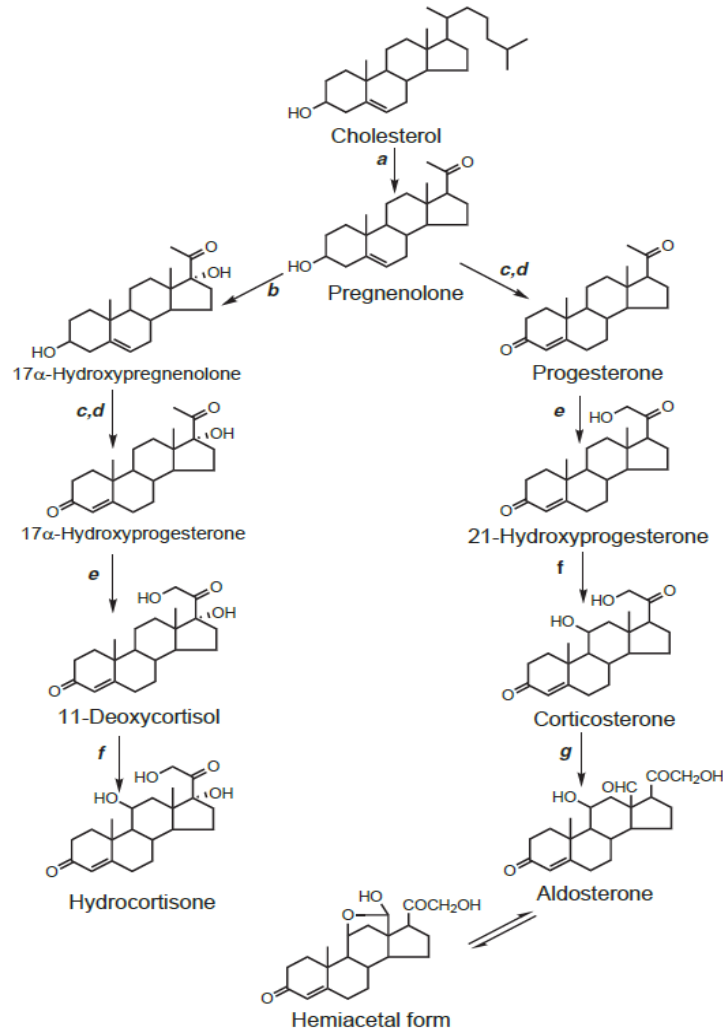


Difilin (Dihidroksipropil teofilin)

- İn vivo olarak teofiline metabolize **olmaz**.
- Bronkodilatör olarak teofiline kıyasla etkisi azalmıştır ancak yan etki riski de azalmış durumdadır.

ADRENOKORTİKOİTLER

- Adrenokortikoidler, seks hormonları, safra asitleri ve vitaminler olmak üzere dört ana steroid sınıfı bulunmaktadır.
- Farmakolojik etkileri sebebiyle sentetik türevleri sıklıkla kullanılır.
- Adrenokortikoidler adrenal kortekste üretilmektedir, glukokortikoid ve mineralokortikoidler olarak ikiye ayrılmaktadır.
- Glukokortikoidler glukoz homeostazisinde görevlidirler ayrıca önemli anti-inflamatuvar etkileri de bulunmaktadır.
- Bu etkileri sebebiyle astım ve KOAH tedavisinde glukokortikoidler önemlidir.

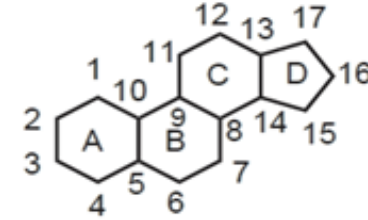


- Tüm glikokortikoidler süstitüe pregnan (21 C) türevleridir.
- A, B ve C halkaları sandalye konformasyonundadır bu sebeple halkalar birbirine trans konumlanmıştır. Bunun sonucunda ortaya çıkan rijit yapının α ve β olmak üzere iki yüzü bulunur.
- Glukokortikoidler reseptörleriyle β yüzleri ile etkileşmektedirler.
- Tüm glikokortikoidler;

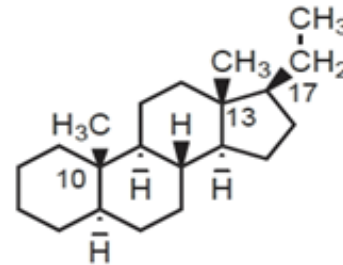
A halkasında en az bir çifte bağ

C-11, C-17 ve C-21'de hidroksil grupları

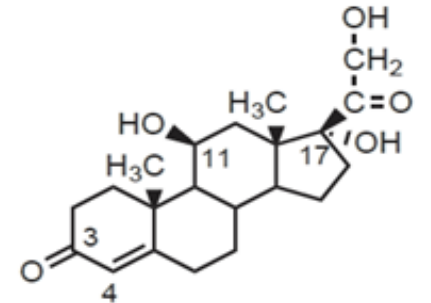
C-3 ve C-20'de keton grubu taşırlar.



Cyclopentanoperhydrophenanthrene



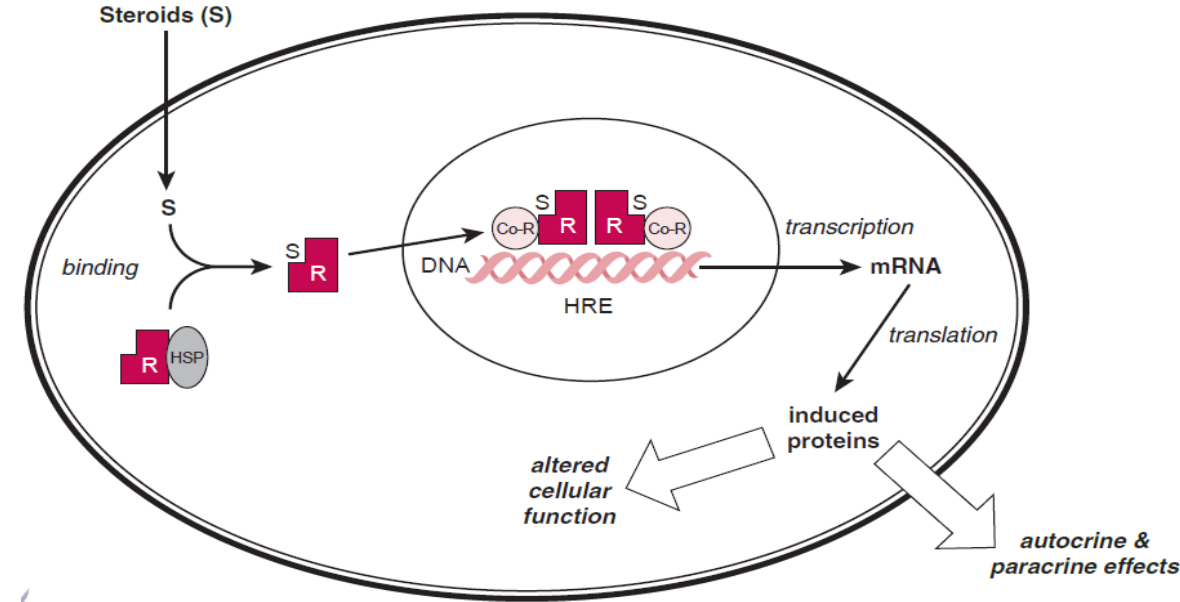
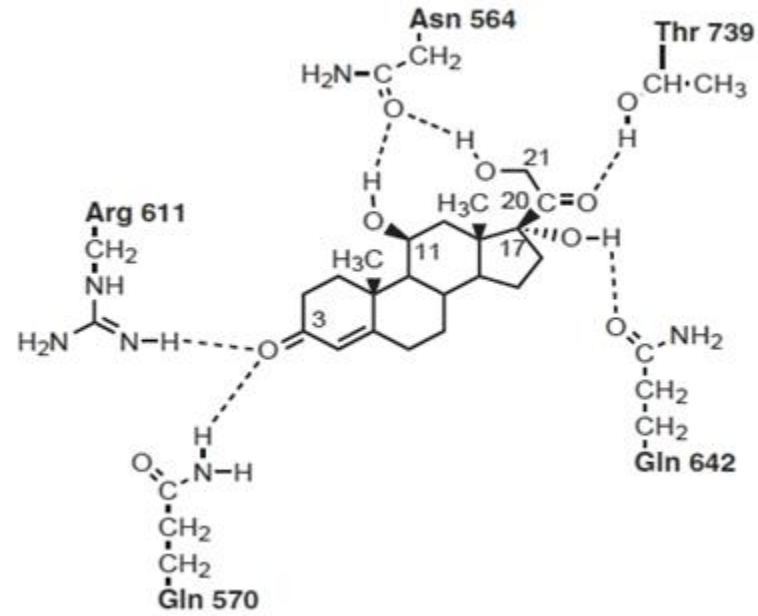
5 α -Pregnane



Δ^4 -11 β ,17 α ,21-Trihydroxy-3,20-pregenedione
(Hydrocortisone)

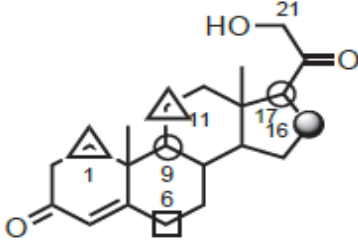
- Anti-inflamatuvar etki, sitokin ve otokoit salımı yapan mast hücrelerinin inhibisyonu.
- Anti-inflamatuvar etki potansiyelleri protein sentezini etkileyebilme kabiliyetleri sayesinde.
- Üç yolak üzerinden anti-inflamatuvar yanıt oluştururlar;
 1. Özellikle lipokortin sentezini uyarırlar. Lipokortin, hücre membranından araşidonik asidi serbest hale geçiren fosfolipaz A_2 enzimini inhibe eder. Böylelikle prostaglandin ve lökotrien üretimini sağlayan araşidonik asit yolağı inhibe edilmiş olur.
 2. IL-1 inhibisyonu yapmalarıdır. IL-1, sitokin ve antikor üretiminden sorumlu T ve B lenfositlerin proliferasyonunu uyarmaktadır. Böylelikle immünosupresyona neden olmaktadır.
 3. Histamin ve diğer mast hücre otokoitlerinin salımını inhibe etmesidir.

- Glukokortikoidler sitoplazmadaki reseptörü ile etkileşir ve böylece çekirdek içine geçebilir.
- Çekirdeğe geçen SR kompleksi DNA ile etkileşir bu da genellikle önemli proteinlerin artması bazen de azalması ile sonuçlanmaktadır.
- GC reseptörü sitozolde bulunan çözünebilen bir proteindir. 11- α heliks ve 4- β zincirinden oluşur.
- GC reseptöründe diğer steroidlerin bağlanmasını engelleyen benzersiz bir bağlanma cebi yer almaktadır.
- GC önemli H bağı etkileşimleri ile reseptöre bağlanmaktadır.



YAPI ETKİ İLİŞKİSİ

- Doğal glukokortikoidler hem glukokortikoid hem de mineralokortikoid reseptörlerle etkileşirler.
- Bu nedenle anti-inflamatuvar sentetik türevlerinde mineralokortikoid etkileri azaltılmaya çalışılır. Ayrıca farmakokinetik parametrelerin iyileştirilmesi için genellikle lipofilik veya hidrofilik esterleri hazırlanır.
- GC reseptörleri ile β -tarafından, MC reseptörleri ile de α - tarafından etkileştiği düşünülmektedir.

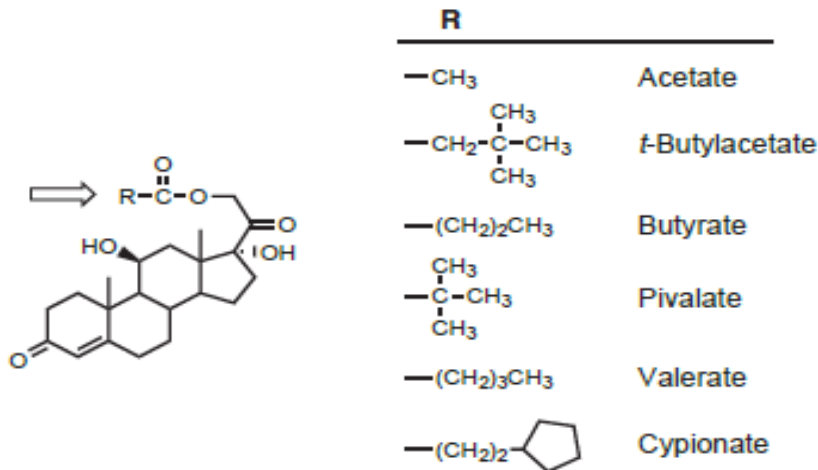


Both anti-inflammatory and mineralocorticoid activity increased (open circle)	Anti-inflammatory activity increased (triangle and square)	Mineralocorticoid activity decreased (closed circle and square)
17 α -OH	1-dehydro	6 α -CH ₃
9 α -F	6 α -F	16 α -& 16 β -CH ₃
9 α -Cl	11 β -OH	16 α ,17 α -acetonide
21-OH		16 α -OH

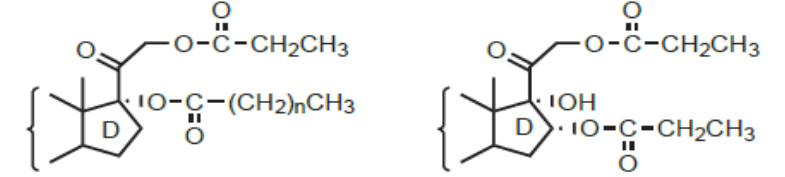
- Halka en-on sistemine sahiptir. (Δ^4 -3-on)
- 17 β -ketol yapısı (C-20-keto-C-21-hidroksi), GC ve MC etki için C-21 hidroksilin serbest olması gerekir ancak C-21-Cl ve C-20-SCH₂F topikal/inhale kullanımda anti-inflamatuvar.
- Hidrokortizon, kortizon, prednizon ve prednizolon anti-inflamatuvar olarak kullanılan ancak mineralokortikoid etkisi de olan glukokortikoidlerdir.

YAPI ETKİ İLİŞKİSİ

- Lipofilik bir halka sistemidir. Hidroksil gruplarının çeşitli asitlerle esterleri hazırlanarak lipofilite arttırılır veya azaltılır.
- C-21 en rahat ulaşılabilir konum, esterleştirme için öncelikli konum
- C-21 ester türevleri ön-ilaçtır ve böylelikle etki süreleri uzamıştır.
- C-16 ve C-17 hidroksi grupları esterleştirilerek lipofilite artışı için kullanılabilirler. Diesterler uzun süreli etkiye sahip ön-ilaçlardır. Ketallar (asetonitler) ise C-21'de ester taşııyorsa ön-ilaç değildir.



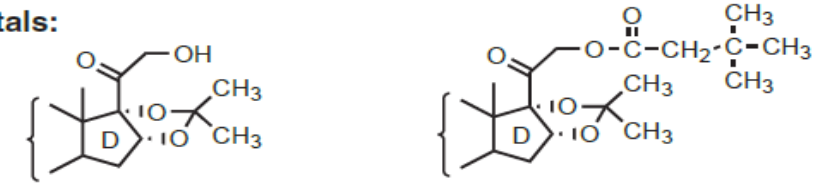
Diester:



n = 1; 21,17 α -dipropionate ester (prodrug)
n = 2; butepirate or probutate (prodrug)

21,16 α -dipropionate ester (prodrug)

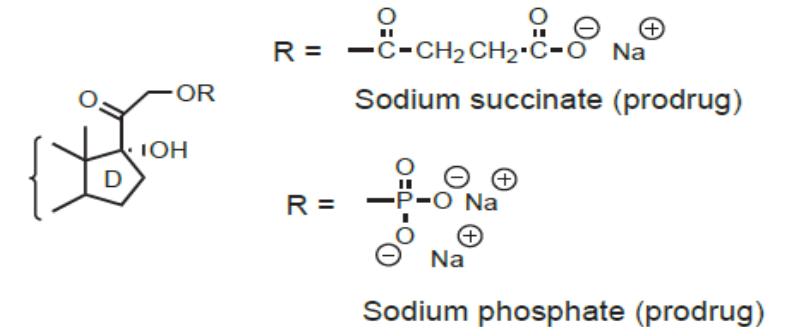
Ketals:



Acetonide (active)

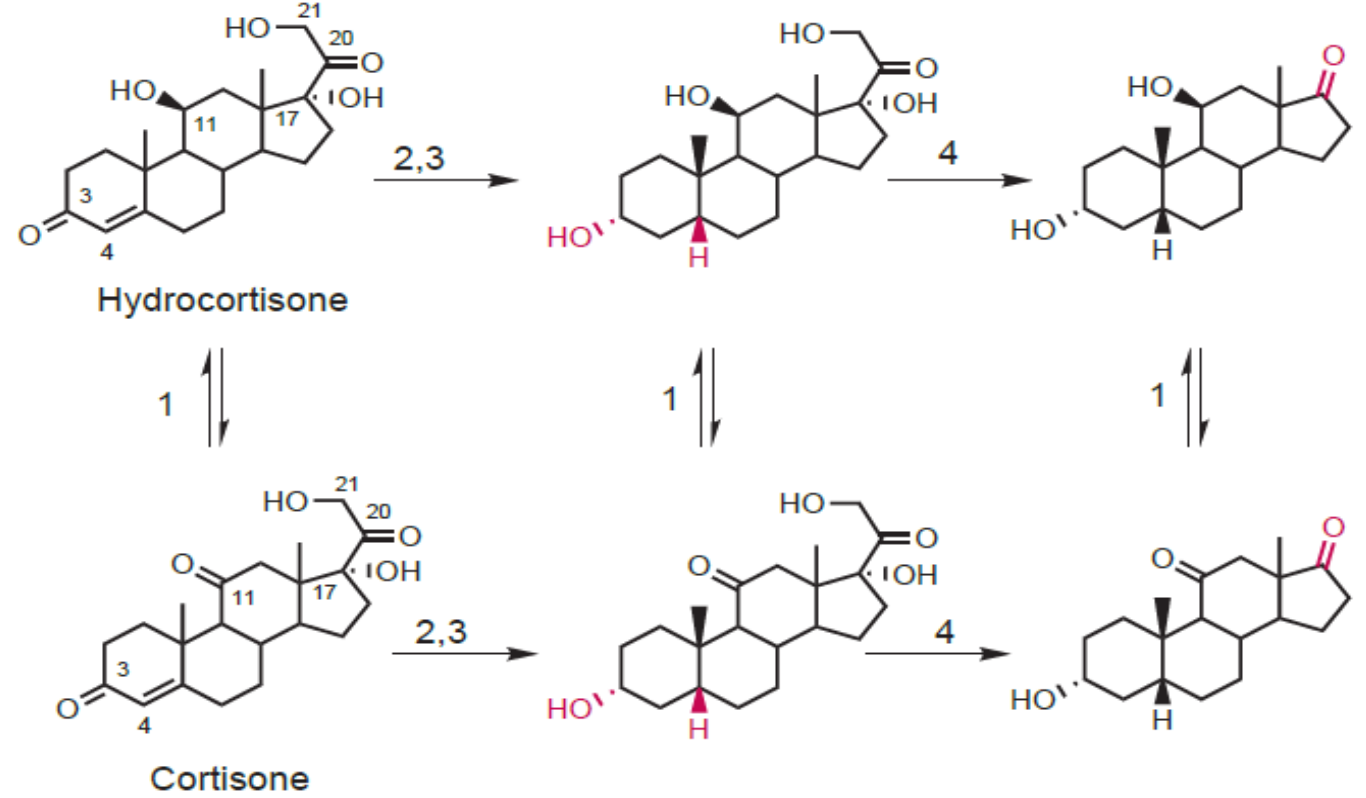
Hexacetonide (prodrug)

Hydrophilic esters:

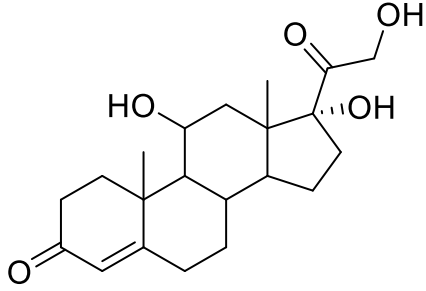


- GC etkiyi ortadan kaldırmak için 3 ana metabolizasyon yolağı vardır;

1. A halkasının redüksiyonu
2. C-17 oksidasyonu
3. C-11 keto-enol izomerizasyonu



SİSTEMİK GLUKOKORTİKOİTLER

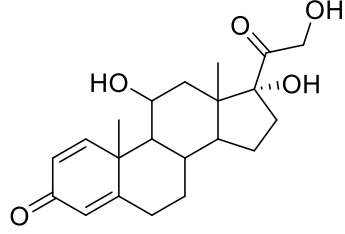


Hidrokortizon (Kortizol)

Δ^4 -11 β ,17 α ,21-trihidroksi-3,20-pregnendion

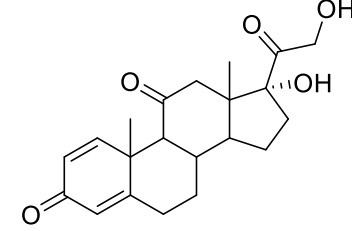
- GC ve MC aktivite
- GC aktiviteyi arttırmak için C-11 ve C-17 hidroksil
- Şiddetli astım ataklarının tedavisinde, uygun tedavi yaklaşımlarına cevap alınamadığı durumlarda kullanılır.
- Çeşitli ester formları bulunmaktadır (C-21)

SİSTEMİK GLUKOKORTİKOİTLER



Prednizolon

$\Delta^{1,4}$ -11 β ,17 α ,21-trihidroksi-pregnadien-3,20-dion

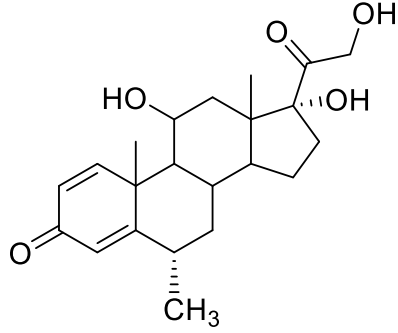


Prednizon

$\Delta^{1,4}$ -17 α ,21-dihidroksi-pregnadien-3,11,20-trion

- A halkasında artan düzlemsellik GC etki artışı, MC etki azalması
- Hidrokortizona göre GC etki 4 kat artmıştır. MC etki yarıya düşmüştür.
- Etki süresi hidrokortizona göre uzamıştır, yeni eklenen çifte bağ metabolizasyonu geciktirir.
- Şiddetli astım ataklarının tedavisinde, uygun tedavi yaklaşımlarına cevap alınamadığı durumlarda kullanılır.
- Serbest alkol formu oral kullanılır. Çeşitli ester formları vardır. (C-21;C-17 ve C-21)
- 11-keto analogu Prednizon, in vivo olarak hidrolizle aktif formu alan prednizolona dönüşür. (Asn564 ile H bağı)

SİSTEMİK GLUKOKORTİKOİTLER

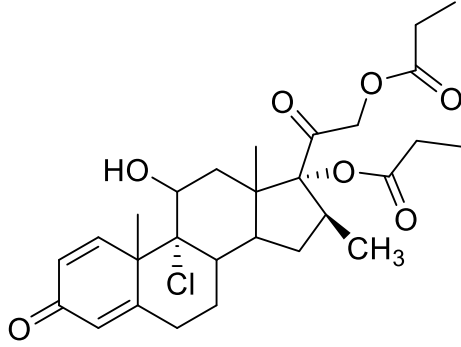


Metilprednizolon

$\Delta^{1,4}$ -6 α -metil-11 α ,17 α ,21-trihidroksi-pregnadien-3,20-dion

- 6 α -metil grubu ilavesi ile GC aktivite artışı, MC etki ortadan kalkmış durumda
- Hidrokortizona kıyasla 5 kat GC etki
- Serbest alkol formu oral kullanımda, çeşitli esterleri (C-21) de bulunmaktadır.

İNHALE GLUKOKORTİKOİTLER



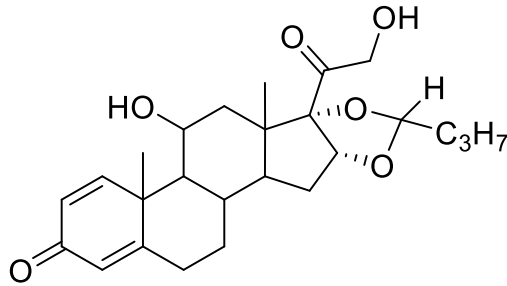
Beklometazon Dipropiyonat

9 α -Kloro-16 β -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroksipregna-1,4-dien-3,20-dion 17,21-dipropiyonat

- Lipofilik bir ön-ilaçtır.
- İnhaletik kullanımda uygulanan dozun %20'si sistemik etkili
- 9 α -kloro ile GC ve MC etki artar, ancak 16 β -metil ile MC etki oldukça azalmıştır.
- Başlıca yan etkiler, baş ağrısı, sinüzit ve ağrıdır.
- Akciğerden absorpsiyonu sonrası karaciğerde oluşan 17 α -monopropiyonat metaboliti daha aktif, 21 α -monopropiyonat metaboliti ise inaktiftir.
- Aerosol, kuru toz inhaler, Formeterol fumarat ile kombine



İNHALE GLUKOKORTİKOİTLER



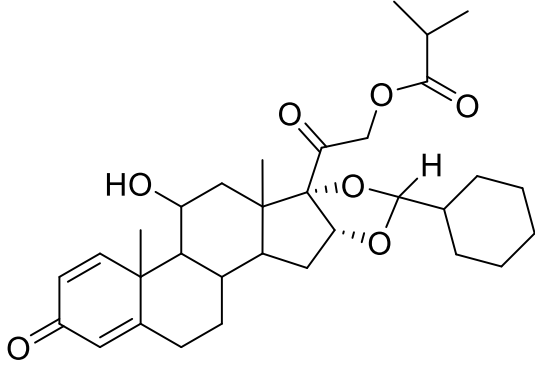
Budesonit

16 α -17-[R,S-bütüldenbis(oksi)]-11 β ,21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-dion



- 16,17-asetal yapısı ile MC aktivite düşürülmüştür.
- R-epimeri, S-epimerden 2 kat daha aktif.
- C-21 serbest, ön-ilaç değildir.
- Uygulanan dozun sadece %34'ü akciğere ulaşır.
- Sistemik olarak absorbe olan budesonid yüksek oranda proteinlere bağlanır ve karaciğerde 16 α -hidroksiprednizolona ve 6 β -hidroksibudesonide metabolize olur. Her ikisi de inaktif.
- Aerosol ve süspansiyon
- Formeterol fumarat ile kombine, tiyotropiyum ile kombine

İNHALE GLUKOKORTİKOİTLER

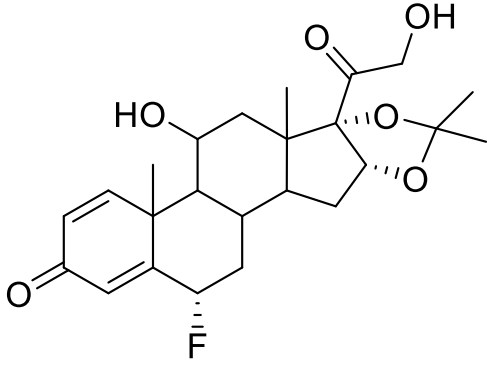


Siklesonit

16α-17-[(*R*-sikloheksilmetilen)bis(oksi)]-11β-hidroksi-21-(2-metil-1 oksopropoksi)-pregna-1,4-dien-3,20-dion

- 16,17-asetal yapısı ile MC aktivite düşürülmüştür.
- Δ^1 çifte bağı ile etki süresi uzatılmıştır.
- Ön-ilaçtır. Esterazlar ile akciğerde aktif olan desizobutirilsiklesonite döner.
- Flutikazon, mometazon, budesonit ve beklametazon dipropiyonata eşdeğer etki.
- Uygulanan dozun %52'si akciğere ulaşır. Oral BY %1 bunun düşük GI absorpsiyon ve yüksek ilk-geçiş etkisi sayesinde olduğu düşünülmektedir.
- Saman nezlesi/bahar nezlesi tedavisinde de nazal sprey formunda kullanılmaktadır.
- Tiyotropiyum ile kombine

İNHALE GLUKOKORTİKOİTLER

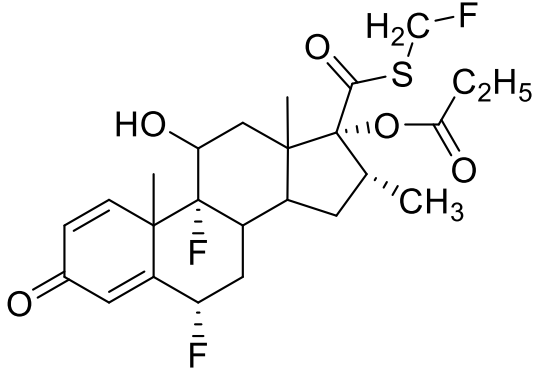


Flunisolit

6 α -Floro-11 β ,21-dihidroksi-16 α ,17-[(1-metil-etiliden)bis(oksi)]-pregna-1,4-dien-3,20-dion

- Asetonit yapsı MC etkiyi azaltır, 6 α -floro GC etkiyi arttırır.
- Ön-ilaç değildir.
- Reseptör afinitesi Budesonitin %20'si kadar.
- Uygulanan dozun sistemik BY oranı %40 ancak hızla inaktif metabolite (CYP3A4 ile 6 β -hidroksil) dönüştüğü için sistemik yan etkileri düşüktür.

İNHALE GLUKOKORTİKOİTLER

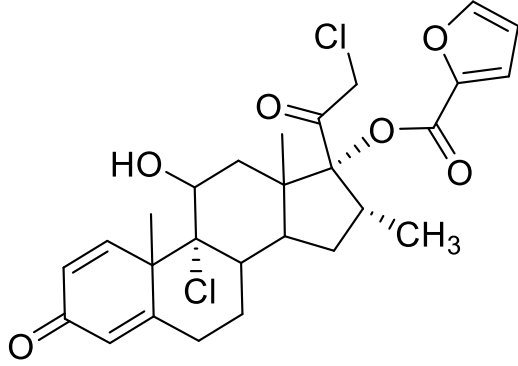


Flutikazon

6 α ,9 α -Difloro-S-florometil-11 β -hidroksi-16 α -metil-3-okso-17 α -propiyoniloksiandrosta-1,4-dien-17 α -karbotiyot

- Beklametazona kıyasla 36, budesonite kıyasla 2 kat reseptör afinitesi.
- 9 α -floro ile GC ve MC etkide, 6 α -floro ise sadece GC etkide artış.
- Sistemik etki çok az (yutulan dozun %1'i)
- Ön-ilaç değildir. Karaciğerde metabolize olur.
- 17 β -karboksilik asit bilinen metaboliti, inaktif.

İNHALE GLUKOKORTİKOİTLER

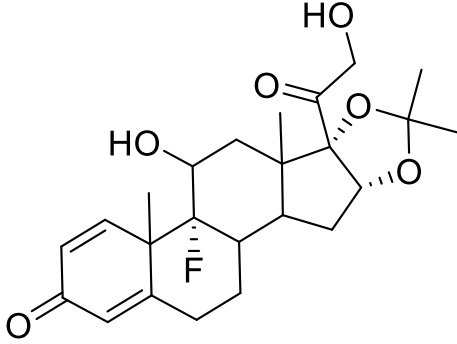


Mometazon Furoat

9 α ,21-Dikloro-17 α -[(2-furanilkarbonil)oksi]-11 β -hidroksi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-dion

- Artmış GC etki ve olumlu farmakokinetik gelişmeler.
- C-21 kloro ve C-17 furoik asit esteri ile maksimum reseptör afinitesi.
- 9 α -kloro ile GC ve MC etkide artış. 16 β -metil MC etkide azalma.
- İnhaletor GC türevleri içinde en düşük sistemik etkisi olan türevidir.
- Uzun etkili. Genellikle akşam, günde tek doz uygulama.
- Tiyotropiyum ile kombine

İNHALE GLUKOKORTİKOİTLER



Triamsinolon Asetonit

9 α -Floro-11 β , 17 α ,21-trihidroksipregna-1,4-dien-3,20-dion-16 α ,17-asetonit

- Artmış GC etki ve olumlu farmakokinetik gelişmeler.
- 9 α -floro ile GC ve MC etkide artış, asetonit yapısı ile MC etkide önemli oranda azalma.
- Beklametazona kıyasla 10 kat yüksek ancak mometazon furoata kıyasla 6 kat düşük reseptör afinitesi
- Oral inhalasyon oranı %25
- Asetonit yapısı metabolizasyona oldukça dayanıklıdır.

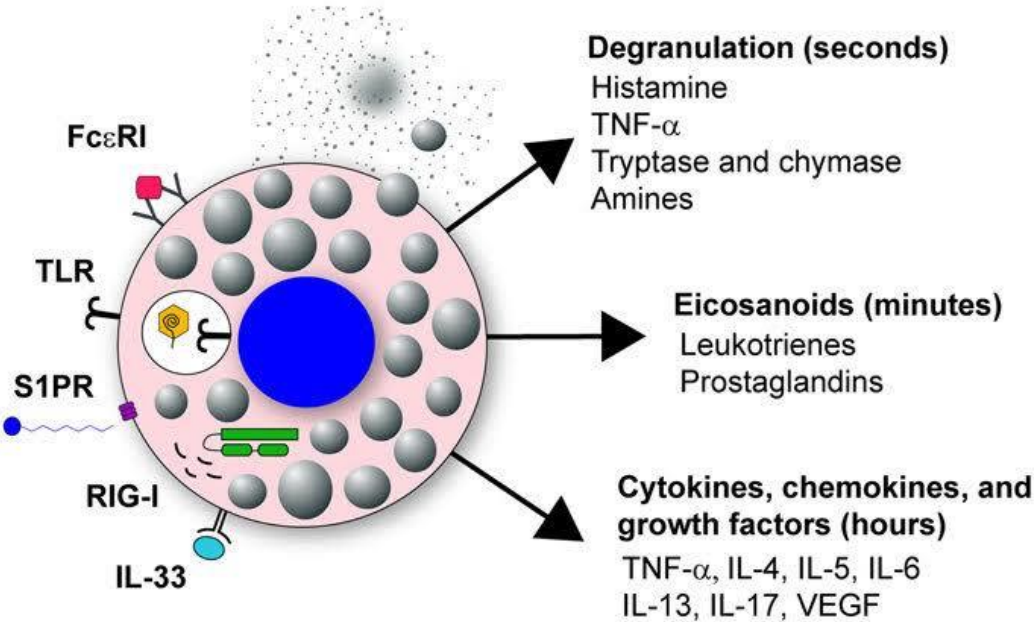


Mast Hücresi Degranülasyon inhibitörleri

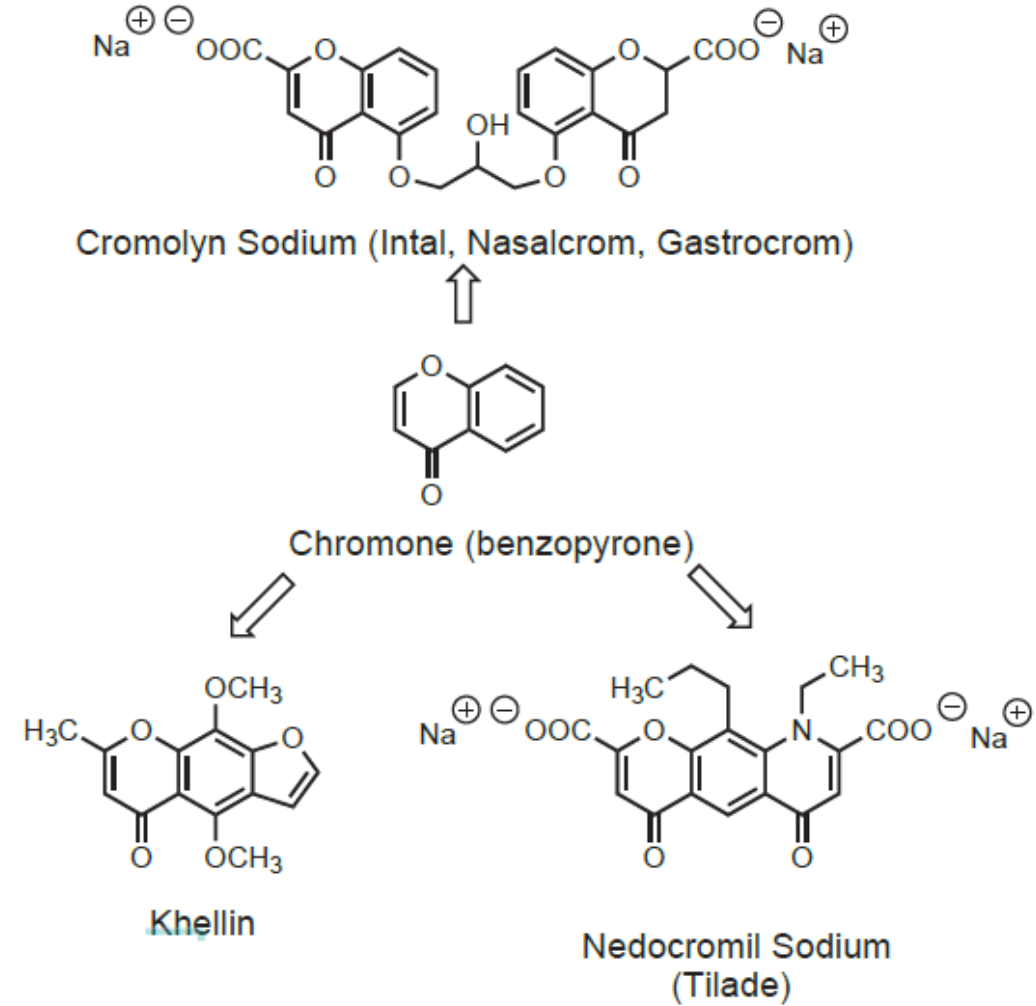
- Duyarlılaştırılmış mast hücrelerinden bronşiyal spazmojenlerin, histaminin, LT'lerin, PG'lerin ve diğer inflamatuvar otokoitlerin salımını inhibe ederek etkilerini gösterirler.

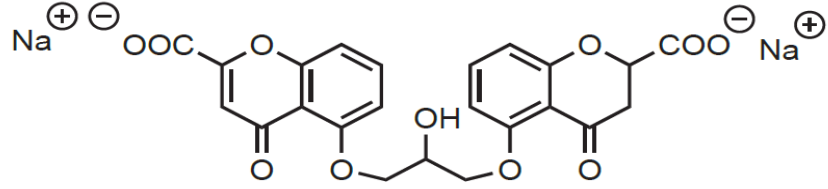
- Mast hücresi ve IgE-mast hücresi kompleksine, antijen bağlanmasını inhibe etmezler.

- Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen mast hücre membranındaki kalsiyum kanallarını bloke ettikleri gösterilmiştir.



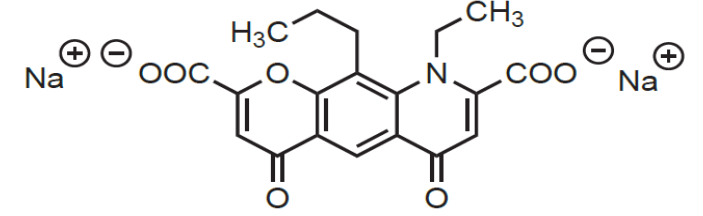
- *Ammi visnaga* bitkisinin hafif bronkodilatör etkisi gözlenmiş ve kelin izole edilmiştir.
- Bronkodilatör etkisini arttırmak üzere sentetik türevleri geliştirilmiştir. Hepsisi daha zayıf etkili olmuş.
- Ancak bu türevlerden biskromon (kromolin sodyum-USA, sodyum kromoglikat-Avrupa) yapısının astım ataklarına karşı koruyucu olduğu gözlemlenmiştir.





Kromolin Sodyum

- Farmakafor grup olan kromon yapısını taşımaktadır.
- Koplanar iki kromon halkası bulunmalı.
- İki halkayı bağlayan ara zincir 6 karbondan uzun olmamalı.
- 5,5' arasındaki yan zincir 8,8' konumları arasına alınırsa koplanarlık korunamaz ve aktivite kaybolur.
- Sistemik emilimi düşüktür. Intranazal ve inhale kullanım.
- Etki süresi <2 saat, ancak etkinin başlaması için 4 hafta gerekir.

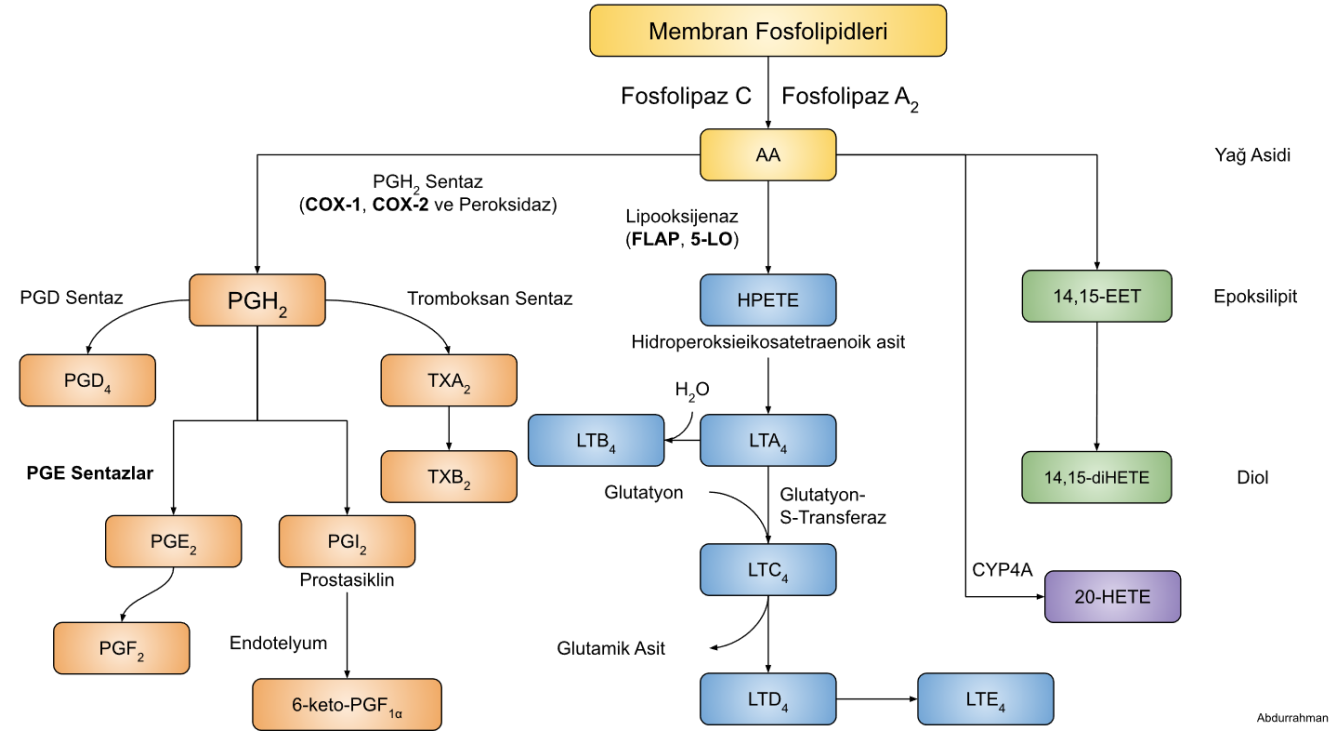


Nedokromil Sodyum

- Kellin yapısındaki furan halkası piperidinon ile değiştirilmiştir.
- Nötrofillerden, mast hücrelerinden makrofajlardan ve plateletlerden inflamatuvar yanıtın salımını önler.
- Sistemik emilimi düşüktür.
- Etki süresi <2 saat, ancak etkinin başlaması için 1 hafta gerekir.
- Kromolin sodyumla aynı şekilde idrar ve safra ile değişmeden atılır.

Lökotrien Modifiye Ediciler

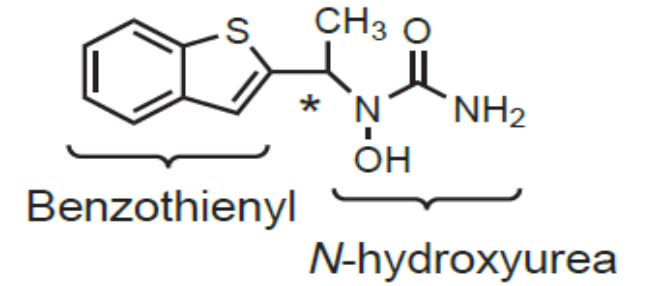
- Astımda rolü olan SRS-A (Slow reacting substance of anaphylaxis) uzun süredir bilinmektedir. (Anafilakside yavaş reaksiyona giren bileşik)
- Ancak içeriğinin sistein taşıyan ve trien içeren lipidlerden oluştuğunun (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 ya da sistein-lökotrienleri) bulunmasından sonra biyosentez inhibitörleri ve reseptör antagonistleri geliştirilmeye başlanmıştır.



- LT'ler makrofajlarda, mast hücrelerinde ve özinofillerde üretilen inflamatuvar etkili bir grup trien yapısında lipitlerdir.
- Prostaglandin ve tromboksanların sentez yolağı olan araşidonik asit yolağının ayrı bir dalıdır.
- PG ve Tx yolağındakinden farklı olarak araşidonik asitin varlığı LT yolağını aktive etmez. LT üretimi için öncelikle aktive edici protein olan FLAP'ın 5-LOX'un substrat ile bağlanmasını uyarması gerekmektedir.
- LTA_4 'ten sentezlenen cysLT'ler güçlü bronkokontrüksiyon yaparlar. (en güçlü-en hızlı onset; LTD_4)
- LTB_4 ise bronkokonstrüksiyona neden olmaz ancak güçlü bir nötrofil kemotaktik ajandır.
- LT modifiye edici ajan geliştirilmesinde 2 yaklaşım bulunmaktadır;
 - 5-LOX inhibitörleri
 - Reseptör ($cysLT_1$) antagonistleri

LT biyosentez inhibitörleri (5-LO inhibitörleri)

- Bu sınıfta ilaç geliştirme çalışmaları sonucunda sadece birkaç tane etkili gruba ulaşılmıştır ve sadece N-tiyöüre yapısı ile kullanışlı bir ilaç elde edilmiştir.
- Bu grubun tek ilacı Zileuton
- N-OH yapısı etki için gereklidir.
- Benzotiyenil halka sistemi lipofiliteye katkı sağlar.
- R ve S enantiyomerlerin ikisi de aktif
- Hızlı oral absorpsiyon, %93 oranında proteinlere bağlanma. Propranolol, teofilin ve varfarinin plazma konsantrasyonlarını arttırır, dikkat edilmeli.
- KC'de metabolize olur, O-glukuronit konjugatı majör ve inaktif.
- Yarı ömür 2.5 saat, günde 4 doz kullanılır.



Zileuton

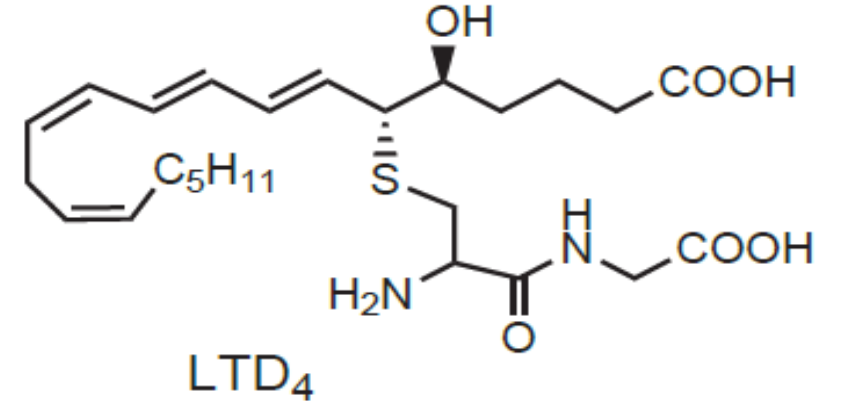
LT reseptör antagonistleri

- Bu sınıfta ilaç geliştirme çalışmaları henüz ligant-reseptör bağlanmasına dair bilgi yokken başlamıştır.
- Başlarda LT yapı analogları, kinolin analogları ve rastgele bileşik taramaları ile yeni ilaç geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu sayede basit de olsa bir yapı-etki ilişkisi elde edilmiştir.

LTD₄ yapısındaki lipofilik tetraen kuyruğu çeşitli stabil aromatik yapılarla taklit edilebilir.

Glisinilsistein dipeptit yapısındaki tiyoeter, alkil karboksilik asit ile değiştirilebilir.

CI karboksilat grubu korunmalıdır.



LT reseptör antagonistleri

- Daha sonraki çalışmalarda cysLT reseptörüne 3D bağlanma ile ilgili gerekliliklere odaklanılmıştır. Bunun sonucunda ise;

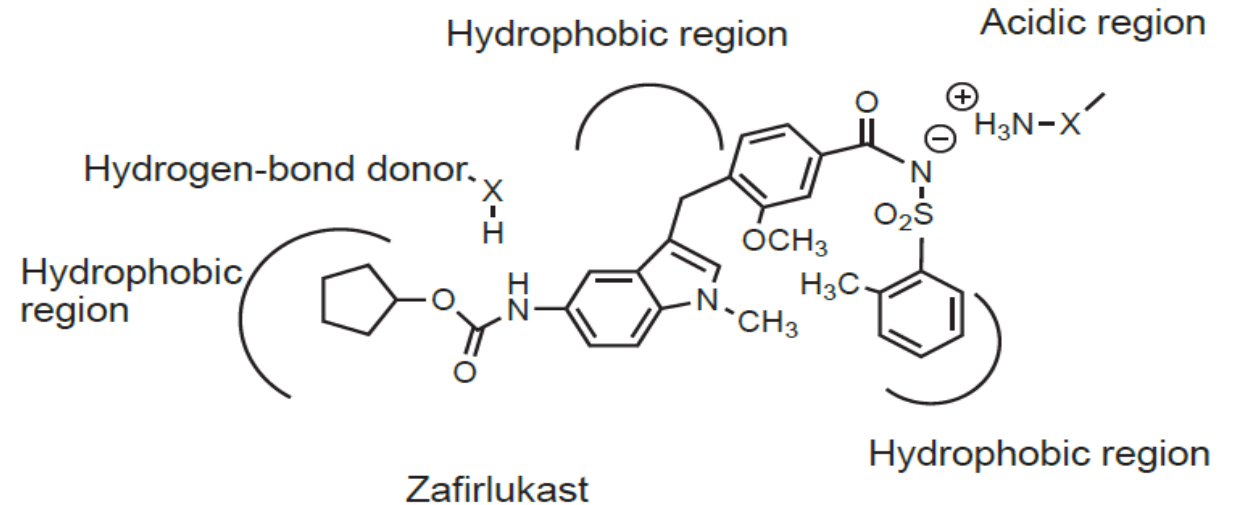
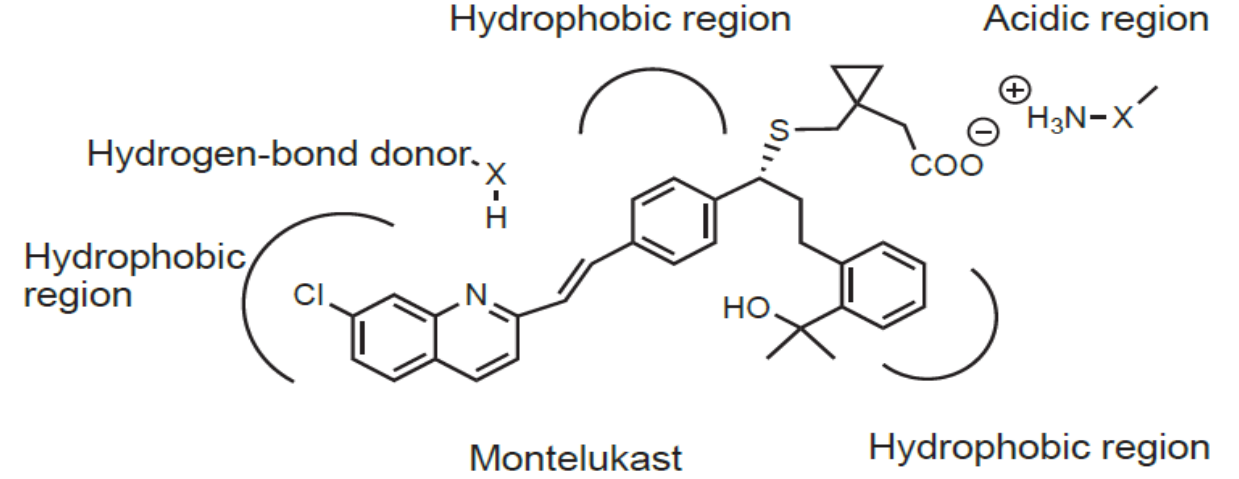
Asidik ya da negatif iyonlaşabilen bir gruba

H bağı akseptör özelliğe

3 hidrofobik bölgeye ulaşılmıştır.

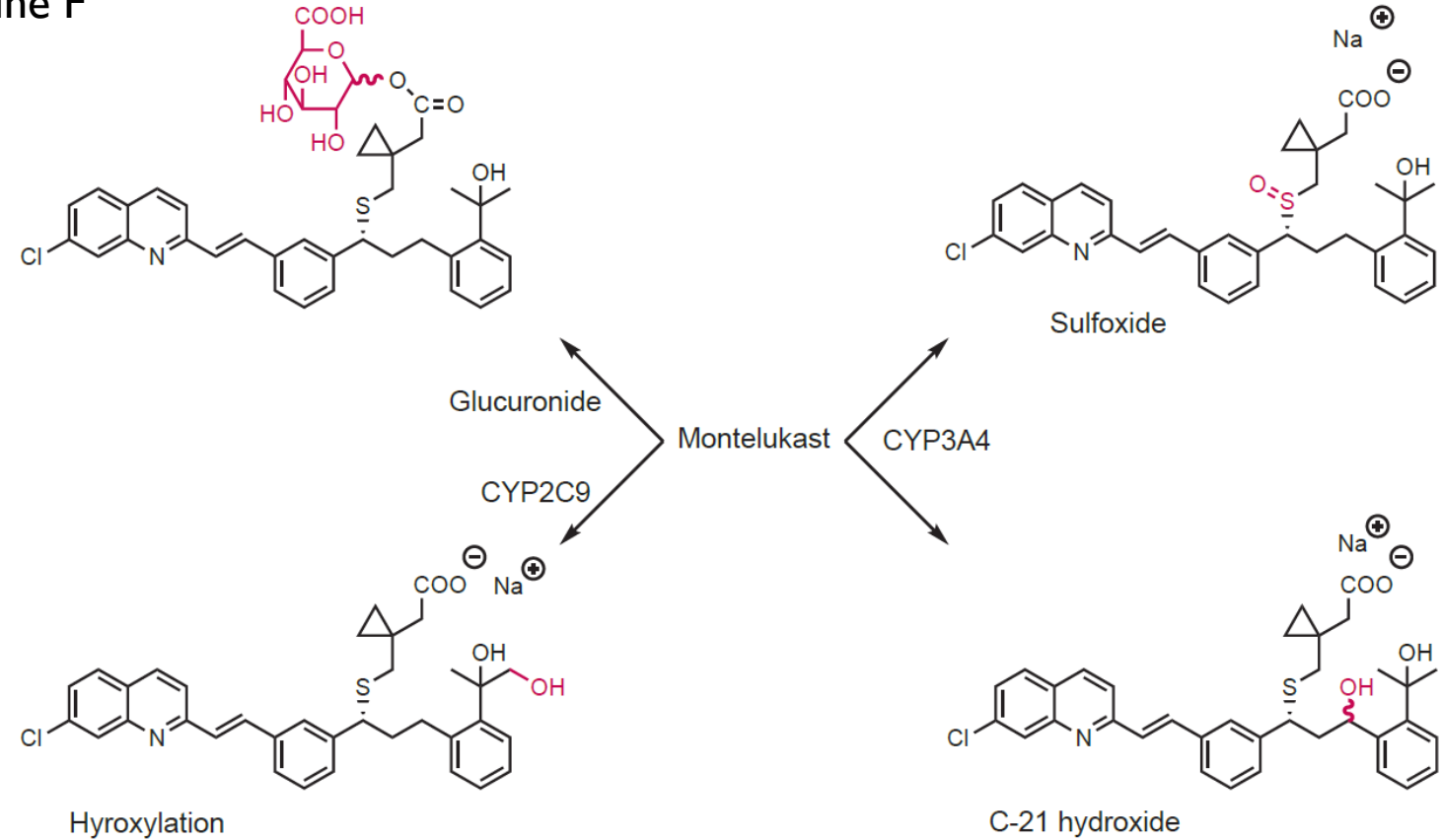
Tüm bu araştırmalar sonunda ise **montelukast** ve **zafirlukast** elde edilmiştir.

Orta şiddetteki inatçı astımın tedavisinde inhale kortikosteroidlere ve UEBA'lara alternatif olarak kullanılmaktadırlar.



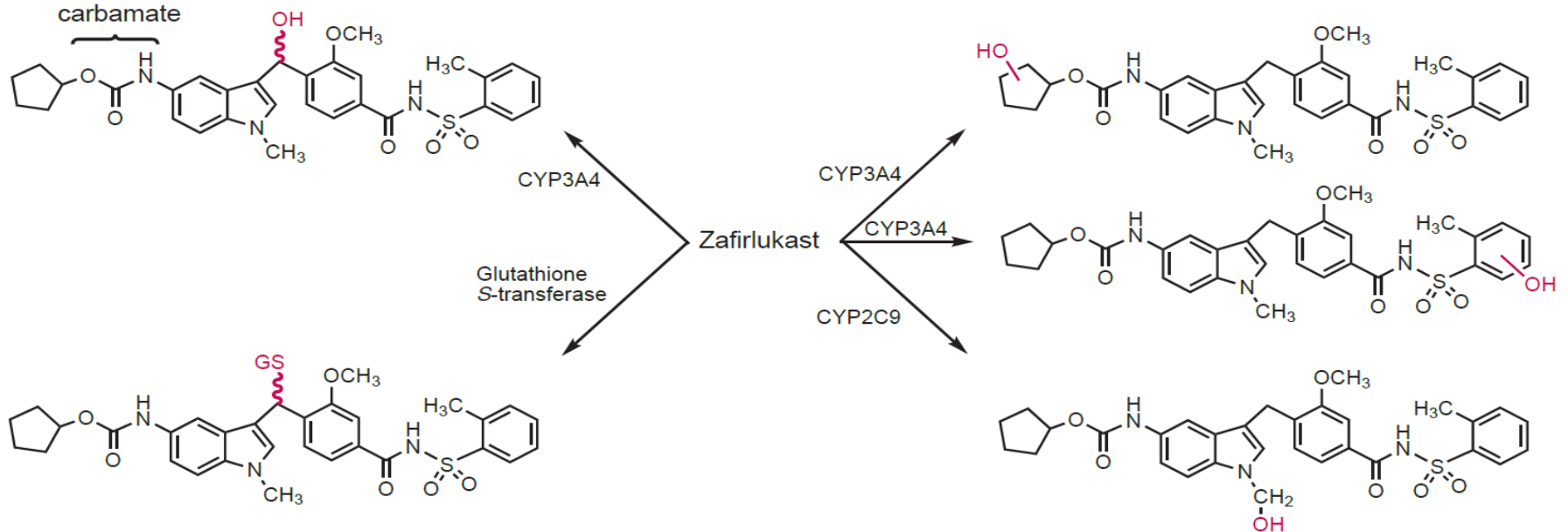
Montelukast

- Zayıf antagonist etkili kinolon türevlerinden hareketle geliştirilmiştir. Reseptör afinitesi yüksektir.
- Aromatik halkalar arasındaki çifte bağ eter grubu ile değiştirilirse, kinolon halkası indirgenirse, Cl yerine F getirilirse ve/veya kükürt yerine amit getirilirse aktivite kaybı olmaz.
- Hızlı absorbe olur, BY %64, PPB %99. KC'de metabolize olur.
- Ciddi bir yan etkisi yoktur. Ancak CYP450 ile metabolize olan diğer ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır.



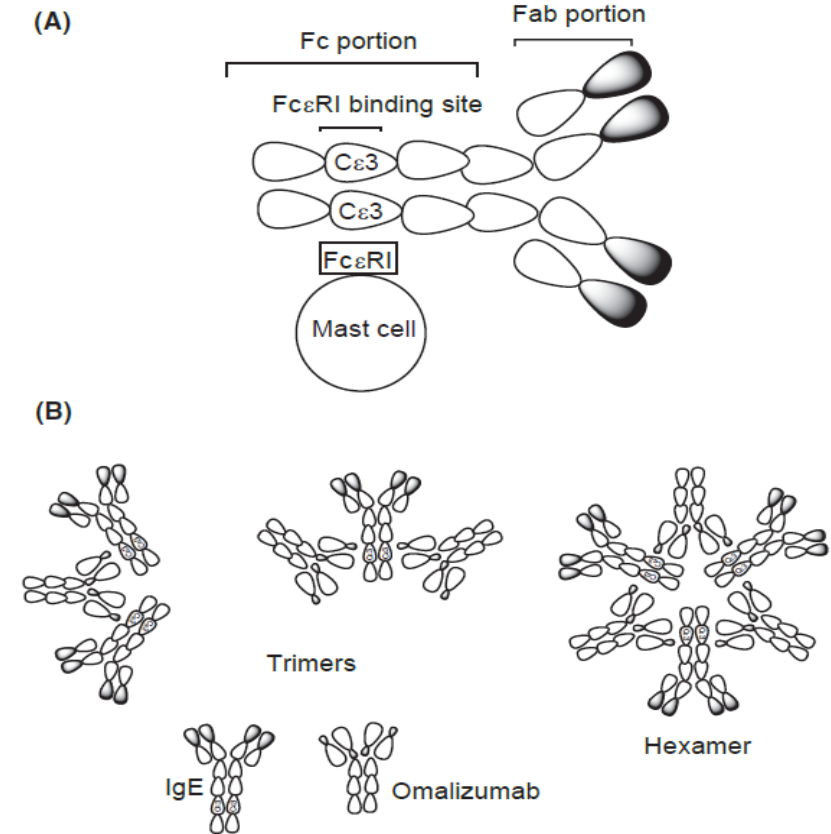
Zafirlukast

- İyonize olabilen grup olarak sülfonamid yapısı bulunduran bir indol türevidir. Reseptöre afinitesi yüksektir.
- Çeşitli türevleri geliştirilmiştir ancak hepsinde aktivitede düşüş gözlenmiştir.
- Oral emilimi iyidir ancak yemeklerle %40 oranında azalabilir.
- CYP450 ile matabolizasyonu dışında karbamat hidrolizini takiben N-asetilasyona uğrar.



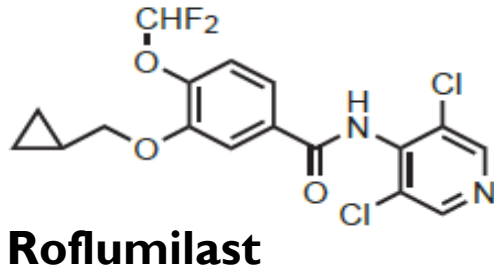
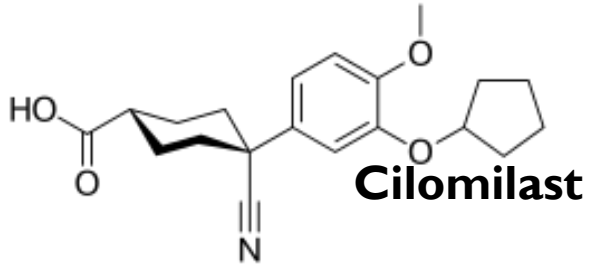
Monoklonal ANTİ-IgE ANTİKORU

- Alerjik astımda IgE, mast hücrelerine bağlanmakta ve hücrelerin degranülasyonuna ve astım mediyatörlerinin salınmasına neden olmaktadır.
- **Omalizumab** bu amaçla geliştirilmiş anti-IgE antikorudur. Serbest IgE ile kompleks yaparak etki eder. Ancak mast hücreleri ile bağlanmış durumdaki IgE'ye bağlanamaz. Ayrıca mast hücresi üzerinde IgE bağlanma bölgesinin de downregülasyonuna neden olmaktadır.
- Esas olarak alerjik astım tedavisinde 12 yaşından büyüklerde kullanılır. Uygulama s.c. ve %62 BY.
- Akut astım ataklarında ve akut bronkospazmda kontraendikedir.



Fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörleri

- PDE enzimleri, cAMP ve cGMP'yi metabolize ve deaktif eden bir enzim ailesidir. PDE-4 akciğer dokusunda ve inflamatuvar hücrelerde bulunan ve cAMP metabolizasyonundan sorumlu ana izoenzimdir.
- PDE-4 inhibitörleri inflamatuvar hücrelerde cAMP düzeylerini arttırmakta böylece anti-inflamatuvar etki süresini uzatmakta ayrıca solunum yolu düz kaslarında cAMP artışı ile de bronkodilatör etkiyi uzatmaktadır.
- Bu etkilerinden dolayı astım ve KOAH tedavisinde kullanılabilecek inhibitörlerdir.



- Dialkoksifenil halkası farmakofor.
- Eter O'leri bağlanma cebindeki glutaminle H bağı yaparken, siklopropil ve diflorometil ise hidrofobik etkileşim yaparak katkı sağlamaktadır.
- Bağlanma cebinin uzak ucundaki Mg⁺² su molekülü ile koordine kovalent bağ yapmıştır, dikloropridil ise bu su ile H bağı yapar.