

ADRENOKORTİKOSTEROİDLER

VE

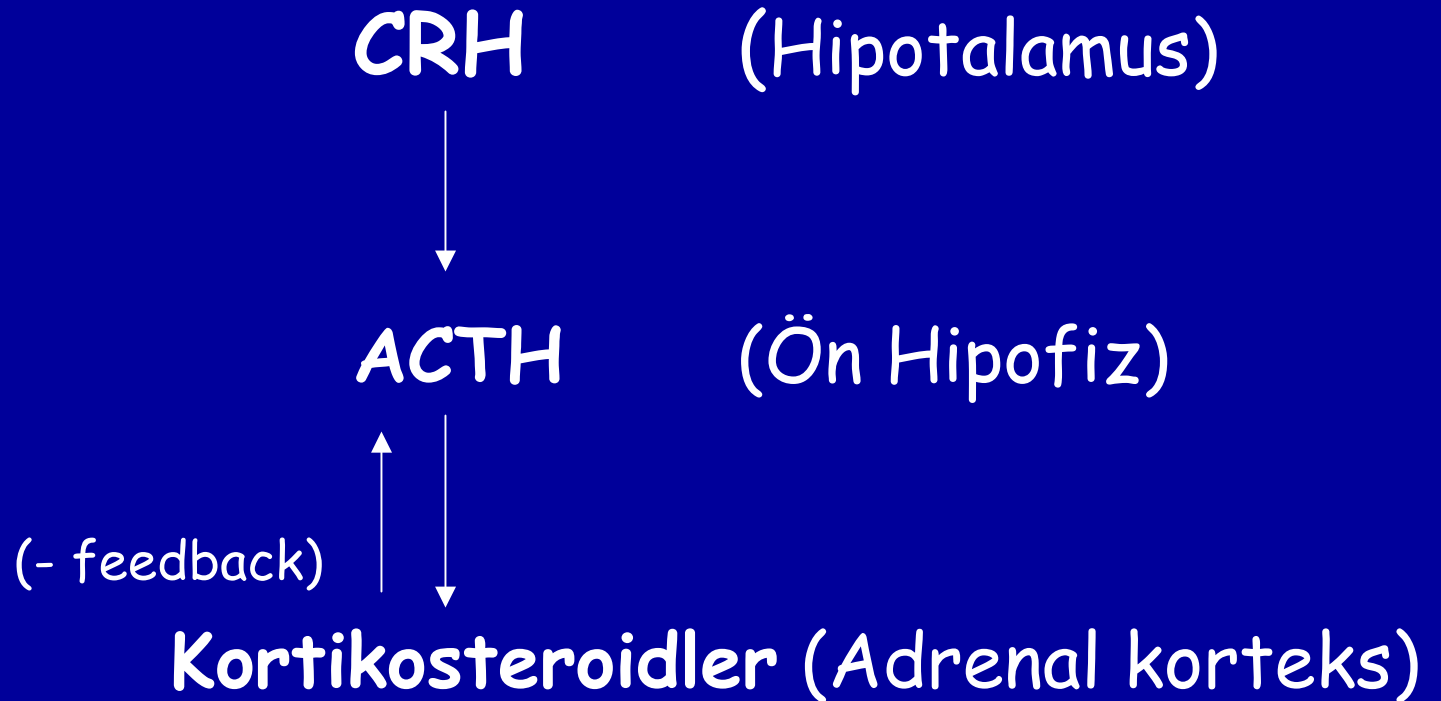
ANTAGONİSTLERİ

Adrenal Korteks Hormonları

Adrenal korteksten fizyolojik etkinlik gösteren 3 türlü hormon salgılanır:

1. **Kortizol** (Glukokortikoid, Zona fasciculata, Z. Reticularis)
2. **Aldosteron** (Mineralokortikoid, Z. Glomerulus)
3. **Androjenler** (= Dehidroepiandrosteron, DHEA sulfat ve androstenedion)

Salınımlarının düzenlenmesi



Biyosentezleri

Kolesterol Esteri



Kolesterol esteraz

Serbest Kolesterol



20, 22 dezmolaz

Pregnonolon



3 β - hidroksisteroid dehidrogenaz

Progesteron



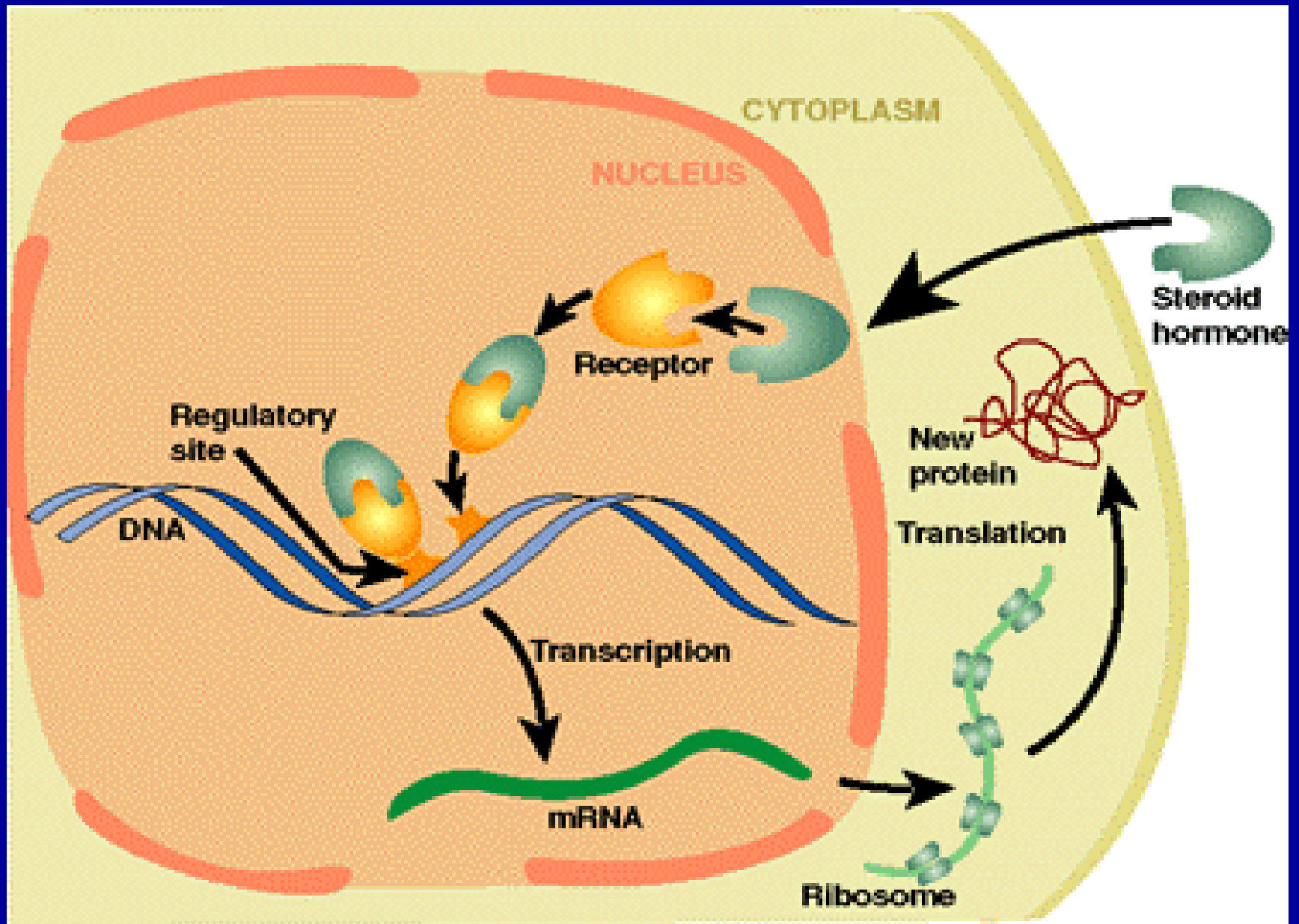
C17, C21, C11 hidroksilaz

Kortizol

Etki mekanizmaları

Steroid hormon reseptöründe üç fonksiyonel bölge vardır :

1. **Hormon bağlayan bölge :**
2. **DNA'ya bağlanan bölge :** Reseptörün ilişkili olduğu genin steroid cevap elemanı (SRE),
3. **RNA polimeraz II'yi aktive eden aktivasyon bölgesi :** Reseptör molekülü DNA'ya bağlandıktan sonra genin proksimal körükleyici (promoter) bölgesine bağlanmış olan RNA polimeraz II enzimini aktive eder >>>>> protein sentezi



Biyoritm

- ACTH/CRF salınımı ve dolayısıyla kortizol salınımı gün içi ritm gösterir. Kortizol'ün salınımı sabaha karşı en yüksek düzeyine çıkar. Sonra giderek düşer ve gece yarısında minimuma iner.
- Plazma aldosteron düzeyi ise gün içi ritm göstermez.

Taşınmaları

- Plazmadaki kortizol'ün %95'i **transkortin** (=kortikosteroid bağlayan globülin - KBG-) adı verilen bir α 2-globuline bağlanır.
- Aldosteron, %50 oranında ve daha ziyade **plazma albüminine** bağlanır.
- Gebelik ve östrojen tedavisi gibi durumlar; transkortin düzeyini yükseltir.

Metabolizmaları

- Glukuronik asit ve sülfat kullanılarak konjuge edilirler.
- Kortizol'ün esas metaboliti **tetrahidrokortizol glukuronattır.**
- * Kortizol ayrıca %5 oranında idrarla **17-Ketosteroid** olarak da atılır.
- Aldesteron'un esas metaboliti **tetrahidroaldesteron glukuronattır.**

Glukokortikoider

Etkileri- 1

Karbonhidrat Metabolizması:

- İnsüline zıt etki oluştururlar.
- Glukoneogenez enzimlerini (fosfoenolpiruvat karboksilaz, fruktoz- 1, 6- difosfataz, glukoz-6- fosfataz, transaminaz..) indüklerler.
- Hücre içine glukoz girişini azaltırlar (kan şekeri yükselir),
- Glikojen sentaz'ı indükleyerek KC'de ve çizgili kaslarda glikojen sentez ve depolanmasını arttıırırlar

Etkileri- 2

Protein Metabolizması:

- Protein sentezini inhibe ederler (kas hücrelerine a.a. girişini ↓). (antianabolik etki),
- Protein yıkımını da arttıırırlar (katabolik etki)
- Negatif azot bilançosu,
- Hepatositlerde protein sentezini arttıırırlar.

Etkiler- 3

Yağ Metabolizması:

- **Lipoliz** oluştururlar.
- **Yüksek dozda** bulunmaları durumunda ise; reaksiyonel olarak insülin sekresyonunu aşırı arttıırırlar. Steroidler **lipoliz** yapar,buna karşılık reaksiyonel salınan insülin ise **lipogenez** oluşturur. Dolayısıyla bu iki zıt etki birleştiğinde ortaya **Cushing sendromu** benzeri **atipik lipojenik** bir etki çıkar (ense, supraklaviküler bölge, gövde ve yüzde yağ birikimi).

Effects of Cushing's Syndrome.



before



After 2 years of
treatment

Etkiler- 4

Anti-inflamatuvar Etki:

İltihap etkeni hangi etkene bağlı olursa olsun inhibe eder.

- * Lipokortin sentezini arttırıp fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederler. Böylelikle eikosanoid sentezini azaltırlar.
- * Lizozomal membranları stabilize ederler.
- * Pro-inflamatuvar TNF- α ve IL-1 sentezini inhibe ederler.
- * Selektin up-regülasyonunu önleyerek dokuya lökosit migrasyonunu azaltırlar.
- * NO sentezini azalttıkları ileri sürülmektedir.
- * Hücre proliferasyonunu engeller. Böylece onarım ve nedbeleşmeyi geciktirir.

Sonuçta; iltihabın ortak belirtileri şişme (ödem= tumor), kızarma (rubor), sıcaklık (kolor), ağrı (dolor) ve fonksiyon kısıtlanmasını (functio laesa) ortadan kaldırılır.

Etkiler- 5

İmmunsupresif Etki:

Bu nedenle ; özellikle viral ve fungal infeksiyonlara eğilimi arttırırlar.

- Makrofajların aktivasyonunu ve onların IL- 1 ve TNF- alfa sentezlemesini ve salıvermesini önlerler,
- IL-1'in T lenfositlerini aktive etmesini kısmen önlerler,
- Aktive edilen T-lenfositlerden IL-2 sentez ve salgılanımını inhibe ederek bu hücrelerin bir kısmının sitotoksik (killer) hücrelere dönüştürülmesini önlerler.
- Kompleman sistemini inhibe ederler.
- Antijen sataşmasına bağlı antikor yanıtını (humoral immüniteyi) yüksek dozları hariç bozmazlar.

Etkiler- 6

Hemotopoietik Sistem:

- Kemik iliğinde Hemoglobin, eritrosit, trombosit ve polimorfonükleer lökosit yapımını arttıırırlar.
- Kanın koagülasyon yeteneğini arttıırırlar ve tromboembolizm eğilimi oluştururlar
- Lenfosit, monosit, eosinofil ve bazofil lökositlerin sayısını azaltırlar.

Kardiyovasküler Sistem:

- Plazmada NA'ın re-uptake 'ini azaltarak sempatik duyarlılığı arttıırırlar.
- Hipertansiyon'a neden olabilirler (su- tuz tutulumuna bağlı olabilir, zayıf mineralokortikoid etki).

Etkiler- 7

Ca Metabolizması:

- D vitamini antagonisti gibi davranırlar. Kalsiyumun barsaklardan emilimini azaltıp, böbrekten atılımlarını arttırlar. Bu iki etki sonucu PTH salgılanması sekonder olarak artar. Kalsiyüri ve fosfatüri yaparlar.
- Kemiklerde osteoblastik etkinliği azaltırken, osteoklastik aktiviteyi arttırlar. Sonuçta osteoporoz gelişir. _

Böbrekler:

- Hafif mineralokortikoid etki oluştururlar. (su- tuz retansiyonu, K⁺ ve H⁺ kaybı artar),
- K, Ca, fosfat ve ürik asit itrahını da arttırlar.

Etkiler- 8

Endokrin Etkiler:

- Gonadotropin (→ amenore) ve TSH salınımını inhibe ederler. Ayrıca T4'ün T3'e dönüşümünü azaltırlar.
- Bađ dokusunda kolajen kaybını arttıırırlar.

SSS:

- Uzun süre kullanımda; eksitan/öforizan ve psikotik bir tablo oluşturabilirler. Yüksek dozda depresyon yapabilirler.
- Konvülsiyon eğilimi yapabilirler.

Etkiler- 9

GİS:

- Mide asit salgısını arttırıp, mukus tabakasının koruyucu etkinliğini azaltırlar.

Çizgili Kaslar:

- Protein katabolizmasını arttırdıkları için kaslarda erime (miyopati) ve halsizlik oluştururlar.

Cilt:

- Ciltte (hem epidermis hemde dermiste) atrofi oluştururlar.

Göz:

- Göz içi basınç artışı ve katarak oluşturabilirler.

Preparatları

- Kortizon
- Hidrokortizon (kortizol)
- Prednizon
- Prednizolon
- Metilprednizolon
- Triamsinolon/Deksametazon/Betametazon
- Parametazon/Fludrokortizon/Flumetazon/Flusinolon
/ Halometazon/Diflukortolon

Kullanım Endikasyonları- 1

- Adrenal Korteks Yetmezliği
- Fiziksel stres durumunda,
- Primer adrenal korteks yetmezliği (Addison Hastalığı)
- Konjenital adrenal hiperplazi sendromları
- Artritler ve kollagen doku hastalıkları
- Dermatolojik Hastalıklar

Kullanım Endikasyonları- 2

- Göz Hastalıkları
- Şok ve Kafa içi basıncı yükselmesi
- Alerjik Hastalıklar ve Rejeksiyon Reaksiyonları
- Astım ve Aspirasyon Pnömonisi
- Glomerülonefritlerle ilişkili Nefrotik Sendromlar
- Hiperkalsemi tedavisi

Kullanım Endikasyonları-3

- İdiopatik Trombositopenik Purpura/ Otoimmün hemolitik anemi
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Bakteriyel ve tüberküloz menenjit
- Myastenia gravis
- Kanserde antiemetiklere cevap vermeyen kusmalar



Addison's disease:



- Note the generalised skin pigmentation (in a Caucasian patient) but especially the deposition in the palmer skin creases, nails and gums.

- She was treated many years ago for pulmonary TB. What are the other causes of this condition?

Artrit



Trombositopeni



Kullanım Kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar

- Aktif Tüberküloz
- Gözdeki herpes simpleks

Nisbi Kontrendikasyonlar

- Viral ve fungal infeksiyonlar
- DM
- Tromboflebit
- Osteoporoz
- Hipertansiyon
- Peptik Ülser
- Psikoz Eğilimi
- KKY

Mineralokortikoider

Aldosteron

İnsanda en fazla salgılanan ve en etkin mineralokortikoid **Aldosteron**'dur. Hedef dokusu böbreklerin toplayıcı kanallarıdır. **Burada Na⁺ reabsorpsiyonunu ve dolayısıyla (değiş- tokuş) K⁺ ve H⁺ atılımını arttırır.** Aşırı salgılanması su ve tuz tutarak hipervolemi, hipokalemi ve alkaloz yapar.

Aldosteron preparatları

Aldosteron ilaç olarak kullanılmadığından ilaç olarak sentetik:

- **Dezoksikortikosteron-asetat** (i.m.)
- **Fludrokortizon-asetat** (oral) kullanılır.

Addison gibi Adrenal korteks yetmezliğinde **KORTİZOL** ile birlikte uygulanır. Ayrıca **İdiyopatik Ortostatik Hipotansiyonda** da yararlıdırlar.

Aldosteron Reseptör Antagonistleri

- Spironolakton
- Kanrenon

Aldosteron reseptörlerini inhibe ederler ve Diüretik olarak ve Primer Hiperaldosteronizm tedavi ve teşhisinde kullanılırlar.

ACTH (Kortikotropin)-1

Hipofiz ön lobundaki **pro-opiomelanokortin'in (POMC)** hidrolizi sonucu sentezlenir. (CRH kontrolü altında)

POMC'den 3 madde sentezlenir: γ -MSH, ACTH ve β -Lipotropin (LPH)

* En önemli yan etkisi **alerjik reaksiyonlardır**. Nadiren hiperpigmentasyon

ACTH (Kortikotropin)-2

- * **Çocuklarda tercih edilebilir.** Nedeni büyümeyi daha az suprese etmesidir (steroidlere göre) ve protein sentezini daha az bozmasıdır. Ayrıca ciltte de atrofi yapmamaktadır.
- * **İnfanıl spazm, Guillan Barre sendromu** gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılır.

Tetrakozaktid (Kosintropin):

ACTH preparatıdır. İv ve im kullanılır.

Steroid Sentez İnhibitörleri- 1

- **Metirapon:** 11 β -Hidroksilaz'ı inhibe eder. Kortizol ve aldosteron sentezini azaltır.
- **Aminoglutetimid :** 20, 22- Desmolaz enzimini ve dolayısıyla kolesterolün pregnonolona dönüşümünü bloke eder. Sonuçta adrenalden salınan tüm hormonların miktarını azaltır (= medikal adrenalektomi)
- **Amfenon B:** 11 / 17 / 21-Hidroksilaz enzimlerini bloke eder,
- **Mitotan:** Adrenal bezi (özellikle zona retikularis) tahrip ederek etki gösterir.

Steroid Sentez İnhibitörleri- 2

Ketokonazol: Non selektif adrenal ve gonadal steroid sentez inhibitörüdür. Etkisi esas olarak , sitokrom P450 - 17 alfa enziminin C17- 20 liyaz etkinliğini reversibl inhibe etmesine bağlıdır.

Siproheptadin: Serotonin 5- HT2 reseptör blokörüdür. Hipofizden ACTH salınımını inhibe eder.

Trilostan: 3 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pregnonolon'un projesteron'a dönüşümünü önler

Steroid Reseptör Blokerleri

Mifepriston (RU 486):

Progesteron ve glukokortikoid reseptörlerini bloke eder.