



# KLİNİKTE ÖNEMLİ OLAN KATEKOLAMİN VE TÜREVLERİNİN YAPILARININ İNCELENMESİ

## INVESTIGATION OF THE STRUCTURES OF CLINICALLY IMPORTANT CATECHOLAMINES AND THEIR DERIVATIVES

Özden TARI<sup>1\*</sup> , Mustafa KÜRTÜL<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 01330, Adana, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Katekolaminler olarak adlandırılan monoamin yapısındaki 3,4-dihidroksifeniletilamin türevi dopamin, epinefrin ve norepinefrin, çok önemli biyolojik rolleri olan endojen bileşiklerdir. Katekol yapısı taşıyan bu biyomoleküllerin, kendine özgü reseptörleri uyararak, organizmadaki pek çok sistemi kontrol ettiği bilinmektedir. Özellikle bu endojen bileşiklerin, adrenerjik ve dopaminerjik sistem üzerinden uyarıcı etkilerinin olduğu görülmektedir. Pek çok biyolojik süreçte hormon veya nörotransmitter olarak yer alan bu bileşikler, terapötik önemleri nedeniyle sentetik olarak da elde edilerek klinikte kullanılmaktadır. Ayrıca, endojen katekolaminlerin farmakolojik ve farmasötik özelliklerini iyileştirmek amacıyla, kimyasal modifikasyonlar ile yeni pek çok türevi geliştirilmiştir. Klinikteki kullanımının geniş ve önemli olması, bu bileşikleri araştırmacılar için değerli kılmaktadır. Katekolamin ve türevi bileşiklerin aktivitelerinin incelenmesi kadar kimyasal yapılarının anlaşılması ve sentez yöntemlerinin araştırılması da yeni türevlerin geliştirilmesi açısından çok önemlidir.

**Sonuç ve Tartışma:** Bu nedenle bu çalışmada klinik önemleri olan katekolamin türevlerinin yapıları ve özellikleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda katekolaminlerin kimyasal özellikleri, biosentezleri ve sentetik olarak elde edilme yöntemleri ile biyolojik aktiviteleri ve klinikteki kullanımları ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenalin, dopamin, katekolaminler, noradrenalin

### ABSTRACT

**Objective:** Dopamine, epinephrine, and norepinephrine which are derivatives of 3,4-dihydroxyphenylethylamine are endogenous compounds with very important biological roles called catecholamines, in monoamine structure. It's known that these biomolecules carrying the catechol structure control many systems in the organism by stimulating their specific receptors. In particular, it is observed the stimulating effects of these endogenous compounds on the adrenergic and dopaminergic systems. These compounds, which are involved in many biological processes as hormones or neurotransmitters, are also obtained synthetically due to their therapeutic importance and use in the clinical. In addition, many new derivatives have been developed with chemical modifications in order to improve the pharmacological and pharmaceutical properties of endogenous catecholamines. The wide and important clinical use of these compounds makes them valuable for researchers. It's very important with regard to the development of new derivatives, to research the activities of catecholamines and derivative compounds used in the clinical, to understand their chemical structures, and to investigate the methods of obtaining them.

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özden Tari  
e-posta / e-mail: ozdentari@hotmail.com, Tel. / Phone: +903223387334/170

**Result and Discussion:** *Therefore in this study, the structures and properties of catecholamine derivatives with clinical significance were investigated. As a result of this study, the chemical properties, biosynthesis, and synthetically obtainment methods of catecholamines, their biological activities, and use clinically were revealed.*

**Keywords:** *Adrenaline, catecholamines, dopamine, noradrenaline*

## GİRİŞ

Dopamin, epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin), katekolaminler olarak adlandırılan önemli biyolojik rollere sahip monoamin yapısında endojen bileşiklerdir [1]. Katekolaminler, kimyasal olarak 3,4-dihidroksifeniletamin türevleridir [2]. İnsan vücudunda pek çok biyolojik yolakta mediyatör olarak yer alan önemli biyomoleküller olan bu yapılar, aynı zamanda Parkinson, şizofreni gibi birçok hastalığın patolojisinde de önemli rol oynamaktadır [3,4]. Bazı dokularda daha yoğun bulunan katekolaminler, özellikle beyin, adrenal medulla ve sempatik sinir hücrelerinde sentezlenmektedir [5].

Endojen katekolaminlerden dopamin, düşük dozlarda dopaminerjik reseptörleri uyarmakta ve kalpteki beta-1 ( $\beta_1$ ) reseptörler üzerinden kalbin kasılma gücünü arttırmakta, yüksek konsantrasyonlarda ise, alfa ( $\alpha$ ) reseptörler üzerinden vazokonstriksiyona neden olmaktadır [6]. Epinefrin, yine  $\alpha$  reseptörleri üzerinden koroner vazodilatasyon yaparken, genel bir vazokonstriksiyona sebep olmaktadır. Ayrıca,  $\beta_1$  reseptörlerini uyararak kalbin kasılma gücünü ve atış hızını arttırmakta, akciğerlerde  $\beta_2$  reseptörler üzerinden, güçlü bronkodilatör etki ile solunumu etkilemektedir [6]. Norepinefrin ise, daha çok  $\beta_1$  reseptörler üzerinden kalpte pozitif inotropik etki oluşturmakta ve sistemik vazokonstriksiyona neden olmaktadır [7].

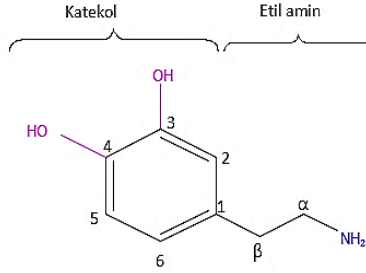
Katekolaminler, özellikle ilaç araştırma-geliştirme çalışmalarında yaygın olarak kullanılan ve ilaç endüstrisi için önemli olan feniletanolamin veya feniletamin yapılarında biyolojik bileşiklerdir. Feniletamin türevi olan endojen katekolaminlerden dopamin, kalp ve kan damarları üzerine etkili olduğu için, kalp krizi, kan zehirlenmesi ve şok tedavisinde kullanılmaktadır [8]. Feniletanolamin yapısındaki epinefrin, özellikle akciğerler üzerine olan etkilerinden dolayı, astım ve anafilaktik reaksiyonlarda kullanılmaktadır [9]. Bir diğer feniletanolamin yapısı taşıyan norepinefrin ise, vazokonstriktif etkisi nedeniyle, akut hipotansiyon durumlarında kan basıncını yükseltmek amacıyla kullanılmaktadır [10].

Endojen katekolaminler, yapılarında taşıdıkları katekol halka sisteminden dolayı dayanıksız olduklarından oral olarak kullanımları mümkün olamamaktadır. Bu nedenle, yerlerine kullanılacak daha iyi farmasötik özelliklere sahip olan ve oral yolla kullanılabilen analogları ile birlikte, etkilerini inhibe etmek amacıyla da antagonist türevleri geliştirilmiştir. Örneğin, sentetik katekolaminlerden izoproterenol (izoprenalin), feniletanolamin türevi bir bileşik olup,  $\beta_1$  ile  $\beta_2$  reseptörleri üzerinde agonist etkilidir. Bradikardi tedavisinde, kalp bloğunda ve nadiren astımda kullanılmaktadır [11]. Diğer feniletanolamin türevi olan fenilefrin ise,  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör agonisti olduğundan dolayı, hipertansif, midriyatik veya dekonjestan olarak kullanılmaktadır [12-14]. Salbutamol başka bir feniletanolamin türevidir ve  $\beta_2$  seçici adrenerjik agonist etkili olmasından kaynaklı astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) kullanılmaktadır [15]. Yine aynı türevlerden terbutalin, aynı seçicilikte olmasa da salbutamol ile benzer etkiye sahip olduğundan bronşiyal astım tedavisinde etkilidir [16]. Aynı grupta bulunan efedrin,  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörleri üzerine etkili olup, genellikle şiddetli olmayan kronik astımın kontrol edilmesi için ve hipotansiyonda kullanılırken, izomerlerinden biri olan psödoefedrin ise, daha düşük toksisitesi nedeniyle çocuklarda soğuk algınlığının tedavisinde ve nazal dekonjestan olarak sıklıkla tercih edilen semptomimetik bir bileşiktir [17-19].

Bu bilgiler, endojen katekolaminlerin ve analoglarının biyolojik aktiviteleri nedeniyle klinikteki önemlerini göstermektedir. Farmasötik özellikleri iyileştirilmiş daha dayanıklı, etki süresi uzun ve daha etkin yeni katekolaminlerin geliştirilmesi ve klinik kullanıma girebilmesi için, etkin olan bileşiklerin incelenerek yapılarının ve sentez yöntemlerinin araştırılması büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle bu çalışma kapsamında, katekolaminlerin kimyasal özelliklerinin, elde edilme yöntemlerinin, biyolojik aktivitelerinin ve klinikteki kullanımlarının ortaya konulması hedeflenmiştir.

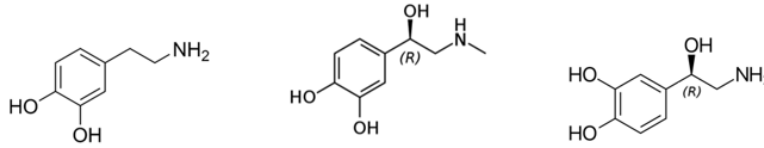
## Katekolaminlerin Kimyasal Özellikleri

Katekolaminler olarak adlandırılan ve biyojenik amin grubunda olan monoamin yapısındaki bileşikler dopamin, epinefrin ve norepinefrin, kimyasal olarak 3,4-dihidroksifeniletamin türevleridir [1,2]. Endojen katekolaminler yapı iskeletinde, üçüncü ve dördüncü konumunda hidroksil grubu bulunan benzen halkası üzerinde etilamin yan zinciri taşımaktadır. Bu temel kimyasal yapı Şekil 1’de gösterilmektedir [20].



Şekil 1. Katekolaminlerin temel kimyasal yapısı

Bu endojen aminlerin katekolaminler olarak adlandırılmasının sebebi de iki komşu hidroksil grubu taşıyan benzen halkasına “katekol” adı verilmesinden kaynaklanmaktadır [2]. Dopamin ve norepinefrin primer, epinefrin ise sekonder amin taşımaktadır (Şekil 2) [1].



Şekil 2. Sırasıyla dopamin, epinefrin ve norepinefrinin kimyasal yapısı

Dopamin, sistematik olarak ‘4-(2-aminoetil)benzen-1,2-diol’ şeklinde adlandırılan,  $C_8H_{11}NO_2$  kapalı formülüne ve 153.18 molekül ağırlığına sahip olan bir bileşiktir. Hava ile teması çok hızlı bozunmasına neden olmaktadır. Dopamin, oksijenle doğrudan reaksiyona girebildiğinden oksidasyona karşı oldukça hassastır ve özellikle bazik ortamda kendiliğinden oksitlenmektedir. Ayrıca, oldukça hidrofilik yapıda olduğundan (LogP değeri;-0.98) yağda çözünürlüğü çok düşüktür ve kan beyin bariyerini geçememektedir [21].

Epinefrinin kimyasal adlandırması ‘(R)-4-(1-hidroksi-2-(metilamino)etil)benzen-1,2-diol’ şeklinde olup, yapısında bulunan kiral merkezden dolayı iki enantiyomeri bulunmaktadır. Organizmada sentezlenen doğal epinefrin, L-formundadır. Kapalı formülü  $C_9H_{13}NO_3$  ve molekül ağırlığı 183,20 olan epinefrinin, erime noktası  $211.5^{\circ}C$ ’dir. Yine benzer şekilde düşük yağda çözünürlüğü (LogP değeri;-1.2) etkisini ve beyine geçişini etkilemektedir [22].

‘4-[(1R)-2-amino-1-hidroksietil]benzen-1,2-diol’ olarak isimlendirilen norepinefrin ise,  $C_8H_{11}NO_3$  kapalı formülüne ve 169.18 olan molekül ağırlığına sahiptir. Aynı şekilde oksijenden ve ışıklı ortamdan etkilenmektedir. Asidik pH’larda daha kararlı olup en kararlı olduğu pH 4’tür. Epinefrine çok yakın partisyon katsayısına sahiptir (LogP değeri;-1.24) ve benzer çözünürlük özellikleri bulunmaktadır [23].

## Endojen Katekolaminlerin Biyosentezi

Hormon ve nörotransmitter olarak görev yapan katekolaminlerin biyosentezleri beyin, adrenal medulla ve sempatik sinir uçlarında gerçekleşmektedir [3-5].

Yüksek fizyolojik aktiviteye sahip olan katekolaminlerin biyosentezi fenilalanin ve tirozinden hareketle yapılmaktadır. Bu bileşiklerden dopamin ve norepinefrin, başlıca sinir sisteminde nöronlarda

ve epinefrin ise, adrenal medullada kromaffin hücrelerde (az miktarda norepinefrin ve dopamin de üretilir) sentezlenmektedir.

Biyosentezleri için önemli bir enzim olan ve cAMP'ye bağlı fosforilasyon ile aktive edilen tirozin hidroksilaz, dopamin ve norepinefrin tarafından inhibe edilerek katekolaminlerin seviyesi negatif feedback mekanizması ile kontrol edilmektedir.

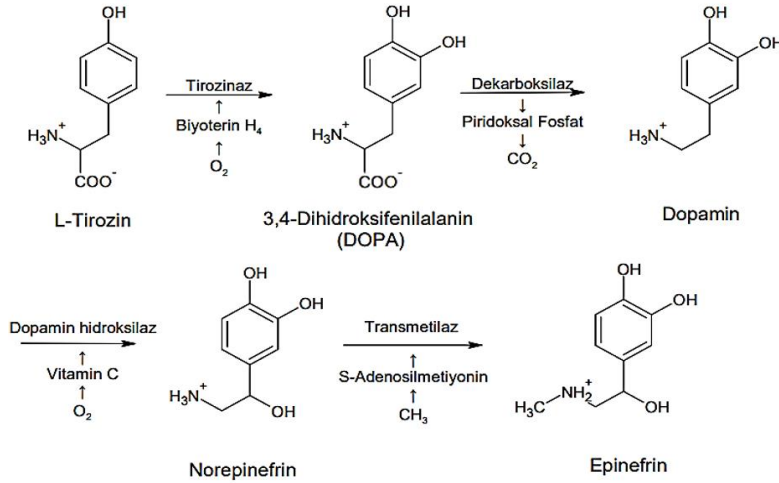
Tirozinden hareketle yapılan katekolaminlerin biyosentezi Şekil 3'te verilmiş olup, reaksiyon aşamaları şu şekildedir [24];

1. Dopa olarak bilinen 3,4-dihidroksifenilalanin biyosentezinde; tirozin hidroksilaz enzimi, L-tirozinin benzen halkasının 3 numaralı konumuna ikinci bir hidroksil grubu eklenmesini sağlar.

2. Dopamin biyosentezi basamağında, dopa dekarboksilaz, bu biyojenik aminin oluşumunu katalize etmek için koenzim olarak piridoksal fosfatı kullanır. Enzim, aromatik amino asitler ve türevleri üzerinde etkili olan geniş bir substrat spesifikliğine sahiptir. Merkezi sinir sisteminin bazı nöronlarında metabolik yol, dopamin üretimiyle sonlanırken, birçok nöronda, norepinefrin üretmek üzere yolak devam etmektedir.

3. Norepinefrin biyosentezinde, dopamin, norepinefrine dönüşmek üzere dopamin- $\beta$ -hidroksilaz tarafından hidroksillenmektedir. Reaksiyon için moleküler oksijen, askorbik asit ve bakır gerekmektedir. Vücutta sentezlenen norepinefrinin çoğu sempatik sinir sisteminde nöronlarda üretilmektedir.

4. Epinefrin biyosentezi; norepinefrin, transmetilasyon yoluyla epinefrine dönüştürülmektedir. Reaksiyon, kortizol hormonu tarafından adrenal korteksten sentezi indüklenen feniletanolamin-*N*-metiltransferaz (PNMT) ile katalizlenirken, metil donörü olarak da SAM (*S*-adenozil metiyonin) kullanılır. Bu enzim en çok adrenal medullada bulunmaktadır. Bu nedenle epinefrinin temel sentez yeri adrenal medulladır ve ayrıca bu bezde sentezlenen ana katekolamindir.



Şekil 3. Katekolaminlerin biyosentezi

### Katekolamin Türevlerinin Elde Edilme Yöntemleri

Katekolaminler, önemli biyoaktivitelerinden dolayı özellikle klinik kullanımları için çeşitli yöntemlerle sentetik olarak elde edilebilmektedir.

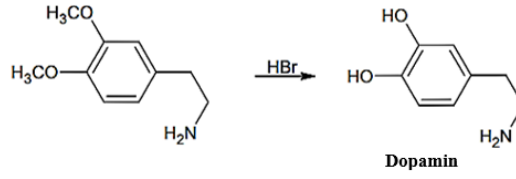
Dopamin, Şekil 4'te gösterildiği gibi 2-(3,4-dimetoksifenil)etan-1-amin'in hidrojen bromür ile reaksiyonuyla elde edilebilmektedir [25].

Ayrıca dopaminin, veratrolen hareketle klorometilasyon yoluyla ve sırasıyla siyanasyon, katalitik hidrojenasyon ve demetilasyon aşamaları sonucu elde edilebildiği bildirilmiştir [26].

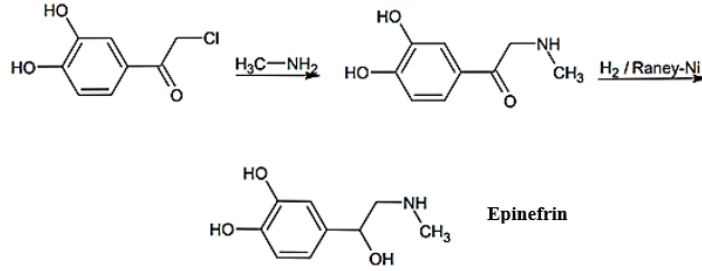
Epinefrin sentezi için kullanılan yöntemlerden birisi, Şekil 5'te gösterildiği gibi 2-kloro-1-(3,4-dihidroksifenil)etan-1-on ve metilaminin tepkimesi ile yürütülmektedir [25,27].

Başka bir yöntemde epinefrin, Şekil 6'da gösterildiği gibi katekol ile metilaminoasetaldehit

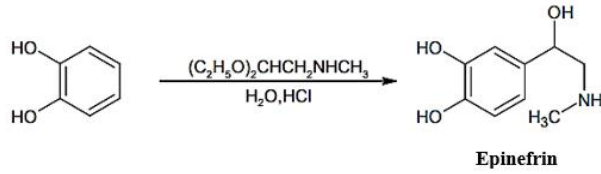
dietilasetalı ile reaksiyonu sonucu elde edilebilmektedir [25].



**Şekil 4.** Dopamin sentezi

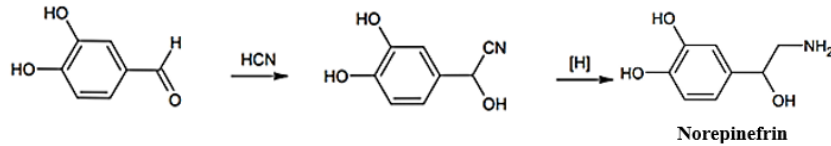


**Şekil 5.** Epinefrin sentezi



**Şekil 6.** Epinefrinin katekolden hareketle sentezi

Norepinefrinin eldesi için en çok kullanılan yöntemlerden birisi Şekil 7’de gösterildiği gibi 3,4-dihidroksibenzaldehit’in hidrojen siyanür ile reaksiyonudur [25].



**Şekil 7.** Norepinefrin sentezi

Norepinefrin ayrıca, Şekil 8’de gösterildiği gibi dimetil 4-formilbenzen-1,2-dikarboksilat’ın metilnitrit ile tepkimesinden hareketle de elde edilebilmektedir [25].

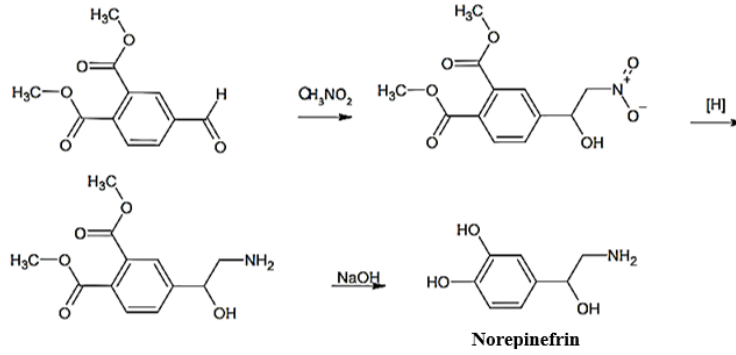
Bir başka yöntem ise, Sandow ve ark tarafından, kloroasetik asit ve katekolden hareketle 4-kloroasetil katekol üzerinden Norepinefrin elde edildiği bildirilmiştir [28].

Ayrıca katekolamin türevlerinin eldesi için de pek çok metot geliştirilmiştir. Feniletanolamin türevi olan efedrin ((-)-*eritro*-2-(metilamino)-1-fenilpropanol), karma etkili bir sempatomimetiktir. Şekil 9’da gösterildiği gibi benzaldehitin etilnitrit ile tepkimesinden başlanarak sentezlenebilmektedir [25].

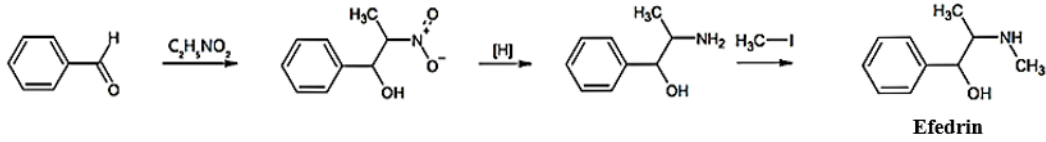
Yine benzaldehit üzerinden metilamin ile mikrobiyal fermentasyon yoluyla da efedrinin elde edildiği bildirilmiştir [29].

Efedrin gibi pek çok feniletanolamin yapısında sempatomimetik bileşik bulunmaktadır. Kimyasal yapısı 1-(3,4-dihidroksifenil)-2-izopropilaminoetanol olan izoproterenol, Şekil 10’da gösterildiği gibi

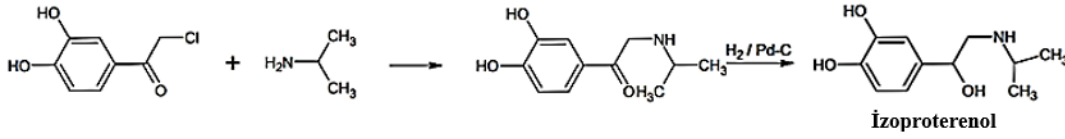
2-kloro-1-(3,4-dihidroksifenil)etan-1-on'un propan-2-amin ile tepkimesinden hareketle sentezlenmektedir [25].



**Şekil 8.** Norepinefrin nitrometan ile sentezi

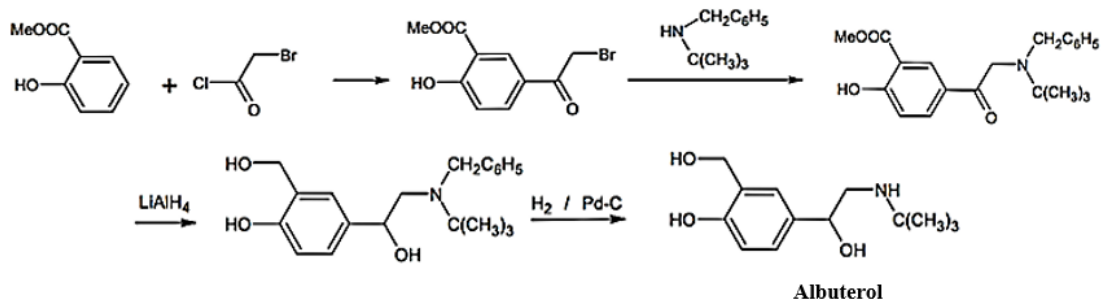


**Şekil 9.** Efedrin sentezi



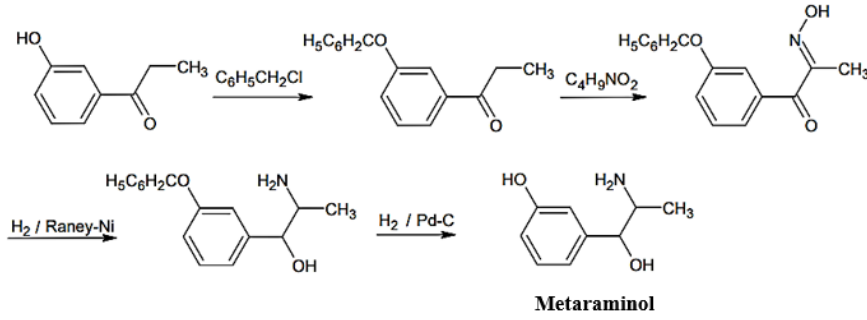
**Şekil 10.** İzoproterenol sentezi

Benzer yapıdaki diğer önemli bileşik albuterol (salbutamol) (2-(ter-butilamino)-1-(4-hidroksimetilfenil)etan-1-ol), astımda kullanılan  $\beta_2$  seçici adrenerjik etkili bir bileşiktir. Reaksiyon şeması Şekil 11'de gösterildiği gibi metil ester salisilik asidin bromoasetil klorür ile reaksiyonuyla başlanarak sentezlenebilmektedir [25]. Ayrıca aktif levo formunun izole edilmesiyle ilgili çalışmalar da mevcuttur [30].



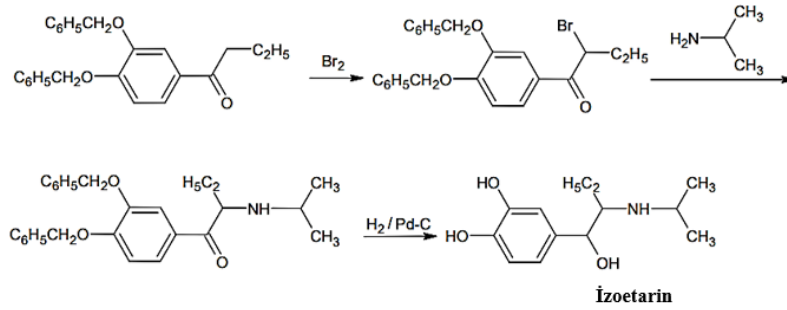
**Şekil 11.** Albuterol sentezi

Metaraminol (1-(3-hidroksifenil)-2-aminopropanol), feniletonalamin türevi olan  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörlerini uyarıcı etkili diğer bir bileşiktir. Şekil 12'de gösterildiği gibi 1-(3-hidroksifenil)propan-1-on ile benzil klorürün tepkimesinden hareketle elde edilmektedir [25].



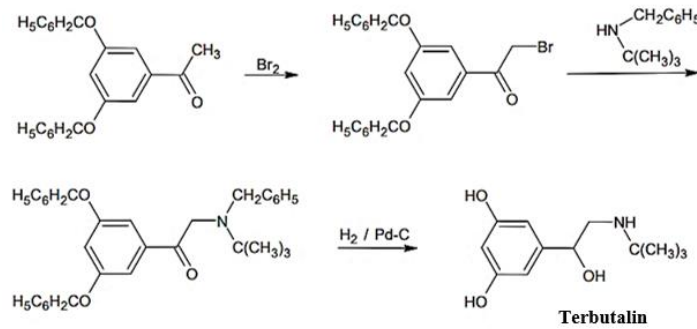
Şekil 12. Metaraminol sentezi

İzoetarin (1-(3,4-dihidroksifenil)-2-izopropilaminobutanol) de yine feniletanolamin türevlerinden olan  $\beta_2$  seçici adrenerjik agonisttir. Şekil 13'de gösterildiği gibi 1-[3,4-bis(benziloksi)fenil]bütan-1-on'un brom ile reaksiyonuyla başlanarak sentezlenmektedir [25].



Şekil 13. İzoetarin sentezi

Adrenerjik agonistlerden olan terbutalin (1-(3,5-dihidroksifenil)-2-(ter-butilamino)etanol) ise, Şekil 14'de gösterildiği gibi 1-[3,5-bis(benziloksi)fenil]etan-1-on ile bromun tepkimesinden hareketle elde edilmektedir [25]. Yine aktif R izomerinin saf olarak eldesi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır [31].

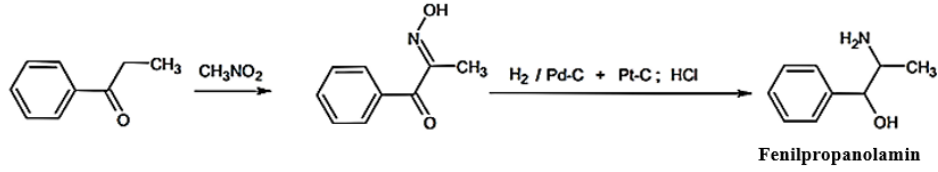


Şekil 14. Terbutalin sentezi

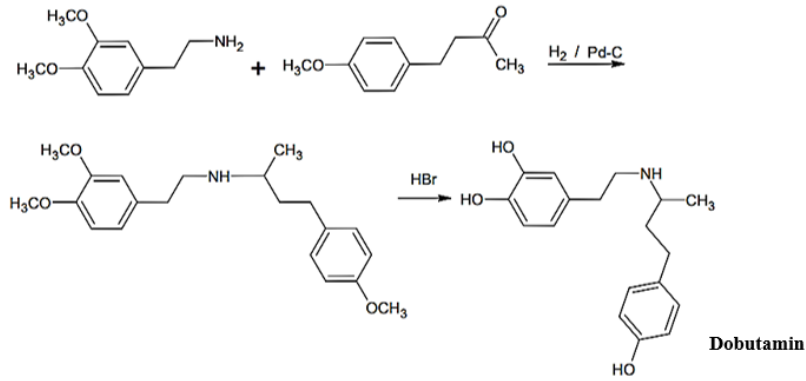
Feniletanolamin türevlerinden fenilpropanolamin (1-fenil-2-aminopropanol),  $\alpha$ -1 reseptörleri üzerine etkilidir. Şekil 15'te gösterildiği gibi 1-fenilpropan-1-on ve metilnitrit tepkimesinden başlanarak sentezlenebilmektedir [25].

Katekolamin türevlerinden dobutamin (3,4-dihidroksi-N-[3-(4-hidroksifenil)-1-metilpropil]- $\beta$ -feniletilamin), özellikle kalpte  $\beta_1$  reseptörler üzerinde etkili olan feniletilamin yapısında bir bileşiktir.

Şekil 16’da gösterildiği gibi 2-(3,4-dimetoksifenil)etan-1-amin’in 4-(4-metoksifenil)bütan-2-on ile reaksiyonundan hareketle elde edilmektedir [25].

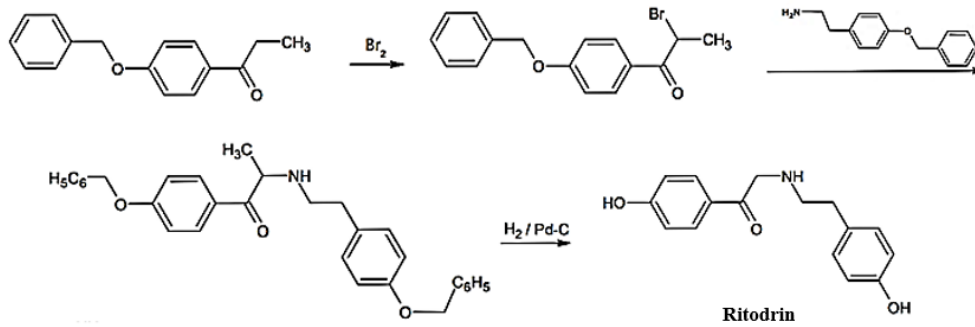


**Şekil 15.** Fenilpropanolamin sentezi



**Şekil 16.** Dobutamin sentezi

Yine feniletilamin yapısı taşıyan  $\beta$ 2 adrenerjik agonist etkili olan ritodrin (1-(4-hidroksifenil)-2-[2-(4-hidroksifenil)etilamino]propanol), Şekil 17’de gösterildiği gibi 1-[4-(benziloksi)fenil]propan-1-on ile bromun tepkimesinden başlanarak elde edilebilmektedir [25].



**Şekil 17.** Ritodrin sentezi

### Endojen Katekolaminlerin Biyoaktiviteleri

Endojen katekolaminler epinefrin, norepinefrin ve dopamin, önemli fizyolojik olaylara eşlik etmektedir. Vücudun kronik ve akut strese adaptasyonunda önemli rol oynarlar. Ruhsal ve fiziksel strese karşı özel hassasiyet gösteren sempatik medullar sisteme bağlıdırlar [32]. Örneğin, soğuğa maruz kalma sonucu oluşan periferik vazokonstriksiyon ile ısı kaybını azaltmak ve ısı üretimini artırmak için yağ asidi metabolizmasını uyararak, sempatik sinir sisteminin aktive olmasıyla katekolaminlerin ani salınımı görülmektedir [33]. Katekolaminlerin birçok metabolik işlemlerin kontrolünde de önemli görevlerinin olduğu bilinmektedir. Aslında katekolaminlerin, bağışıklık sistemi dahil olmak üzere; streste, duygusal



proseslerde, öğrenmede, uykuda, psikomotor aktivitelerde ve hafızada düzenleyici rolleri bulunmaktadır [20]. Katekolaminlerin uyarılması ile farklı reseptörler üzerinden etkileşimleri sonucu çeşitli fizyolojik belirtiler ortaya çıkmaktadır [33].

Dopaminin kardiyovasküler etkilerine, afinitesine göre değişen birkaç farklı reseptör tipi aracılık etmektedir. Düşük konsantrasyonlarda dopaminin birincil etkileşimi, özellikle renal, mezenterik ve koroner yataklarda vasküler D1 reseptörleri ile olmaktadır. Bu şekilde, adenil siklazı aktive ederek cAMP'nin hücre içi konsantrasyonlarını yükseltmekte ve vazodilatasyona yol açmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızında, renal kan akımında ve  $\text{Na}^+$  atılımında artışa neden olmaktadır. Renal tübüler hücrelerde D1 reseptörlerinin aktivasyonu, cAMP'ye bağımlı ve cAMP'den bağımsız mekanizmalarla sodyum taşınmasını azaltmaktadır. Proksimal tübüler hücrelerde ve henle kulpunun çıkan kolunun medüller kısmında artan cAMP üretimi,  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  ve  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+\text{-ATPaz}$  pompasını inhibe etmektedir. Dopaminin, renal kan akışı ve glomerüler filtrasyon hızındaki artışa sebep olması ile natriürez gibi renal tübüler etkileri ortaya çıkmaktadır. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise  $\beta_1$  adrenerjik reseptörler üzerine de etki ederek, miyokard üzerinde pozitif inotropik etki oluşturmaktadır. Dopaminin, ayrıca sinir uçlarından norepinefrin salınımına da neden olması, kalp üzerindeki etkilerine katkıda bulunmaktadır [8].

Dopamin tarafından hipofiz ara lobundaki D2 reseptörlerinin uyarılması ile cAMP sentezi, plazma membranında spontan rejeneratif elektriksel aktivite ve melanosit stimüle edici hormon benzeri etki ile peptid salınımı azalmaktadır [34].

Dopaminerjik D3 reseptörleri ise, presinaptik yerleşim gösteren otoreseptörlerdir ve dopamin sentez ve salınımını negatif feed-back mekanizması ile kontrol altında tutmaktadır. Dopaminin aşırı salınımı ile otoreseptörlerin uyarılması sonucu, sinir ucunda hiperpolarizasyon meydana gelerek salınımı inhibe edilmekte, ayrıca tirozin hidroksilaz enziminin etkinliğinin azaltılmasıyla dopamin sentezi yavaşlamaktadır [34].

Epinefrin,  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörlerine etki edebilen, en güçlü  $\alpha$  reseptör aktivatörüdür. Epinefrin,  $\alpha\text{-1}$  reseptörü üzerinden güçlü vazokonstriktör etkiye sahiptir ve sistolik kan basıncını arttırmaktadır. Ayrıca, böbreklerde damarları daraltarak, böbrek kan akımını ve idrar debisini azaltmaktadır. Benzer şekilde, deriye giden kan akımını da azaltmaktadır [35].

Kardiyovasküler sistem üzerinde güçlü  $\beta_1$  agonistik etki ile (+) kronotrop ve (+) inotrop etki meydana getirmektedir. Koroner arterlerde ve bronşiyal damarlarda vazodilatasyona, venlerde vazokonstriksiyona neden olmaktadır [35].

Ayrıca epinefrin,  $\beta_2$  reseptörler üzerinden bronşiyal kasları gevşeterek solunumu etkileyen güçlü bir bronkodilatördür. En çok bronşiyal astımda olduğu gibi çeşitli hastalıklar, ilaçlar ve otakoidler nedeniyle bronşiyal kasların kasılmasıyla salınımı uyarılmaktadır. Bu durumda epinefrin, bronkokonstriksiyona neden olan maddelere karşı fizyolojik bir antagonist olarak davranmaktadır. Mast hücrelerinden antijen kaynaklı inflamatuvar mediyatörlerin salınımını inhibe etmesi ve az da olsa bronşiyal sekresyonları azaltması da astımda ve anafilaksi sırasında oluşabilecek bronkospazmda faydalı olmaktadır. Mast hücre sekresyonunun inhibisyonuna  $\beta_2$  reseptörleri aracılık ederken, mukoza üzerindeki etkilerine  $\alpha$  reseptörleri aracılık etmektedir. Bunların dışında epinefrinin, karaciğerde glikojenolizi uyararak kan şekerini artırdığı da bilinmektedir [9,36].

Norepinefrin, hem  $\alpha\text{-1}$  hem de  $\alpha\text{-2}$  adrenerjik reseptörlerine etki ederek sistemik vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Ancak asıl etkisi kalpte  $\beta_1$  reseptörleri üzerinden, kalbin inotropik olarak uyarılması ve koroner arterleri dilate etmesidir. Genel olarak intestinal kaslar ve akciğerler üzerine etkisi zayıftır [36].

Norepinefrin ve epinefrinin farmakolojik etkileri, *in vivo* ve *in vitro* olarak kapsamlı karşılaştırıldığında, ikisi de efektör hücreler üzerinde doğrudan agonist olmakla birlikte  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörlerine olan afinite farklılıkları, fizyolojik etkilerinin güçlerini değiştirmekte, bu durum klinik kullanımlarını etkilemektedir.

### **Katekolamin ve Türevlerinin Klinikteki Önemi**

Katekolamin ve türevlerinin biyolojik aktiviteleri nedeniyle klinikte önemli kullanımları bulunmaktadır.

### ***Epinefrin***

Epinefrin, hem hipotansiyon hem de şiddetli akut anafilaktik reaksiyonlarda ilk tercih edilen ilaçtır [9]. Anafilaktik şok sırasında gereken dolaşım ve kan basıncı desteği için hızlı volüm resüsitasyonu ile birlikte yapılan vazopresör tedavisinde etkilidir. İlaçlara, serumlara, böcek sokmalarına, yiyeceklere veya diğer alerjenlere karşı gelişen reaksiyonlardan kaynaklı, ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem ile dudakların, göz kapaklarının ve dilin şişmesi gibi semptomları da hafifletmektedir [37]. Katekol yapısı oral kullanıma izin vermemektedir. Parenteral veya az da olsa lokal kullanımı mevcuttur.

### ***Norepinefrin***

Yeterli sıvı hacmi replasmanından sonra devam eden şok tedavisinde hemodinamik dengesizlikleri düzeltmeye yardımcı olarak vazokonstriksiyon ve kardiyak stimülasyon için kullanılmaktadır. Kimyasal yapısından dolayı oral yoldan biyoyararlanımı çok düşüktür. En çok intravenöz yolla uygulanmaktadır [38].

### ***Dopamin***

Dopamin, genellikle sistolik kan basıncını artırırken, diastolik kan basıncını etkilememektedir. Düşük dozlarda dopamin verildiğinde, mezenterik ve renal gibi bazı vasküler yataklarda bölgesel arteriyel direnci azaltması, diğerlerinde ise sadece küçük artışlara neden olmasından dolayı, toplam periferik direnç genellikle değişmemektedir. Yüksek konsantrasyonlarında ise, vasküler  $\alpha$ -1 reseptörlerini aktive ederek daha genel vazokonstriksiyona yol açtığından dolayı şok tedavisinde kullanılmaktadır [8].

### ***Dobutamin***

Dobutamin kardiyak  $\beta$ 1 reseptörlere seçiciliği yüksek bir agonisttir. Bu nedenle, şiddetli kardiyak dekompanasyon sırasında miyokardın kasılmalarını geçici olarak güçlendirmenin gerekli olduğu durumlarda ve özellikle kalbe cerrahi müdahale ile ilişkili kardiyak aktivitenin dekompanasyonu sırasında kullanılmaktadır [25].

### ***İzoproterenol (İzoprenalin)***

İzoprenalin, kalpteki  $\beta$ 1 reseptörleri uyararak kalp verimini artırırken, solunum yolunda  $\beta$ 2 reseptörleri üzerinden bronkodilatasyona yol açmaktadır. Elektrik şoku veya kalp pili gerektirmeyen hafif, geçici veya ciddi kalp bloğu ataklarını, ventriküler taşikardi veya fibrilasyonun neden olmadığı Adams-Stokes ataklarını ve anestezi sırasındaki bronkospazmı tedavi etmek için kullanılmaktadır. İzoprenalin ayrıca klinikte, hipovolemik şok, septik şok, hipoperfüzyon, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyojenik şokta, sıvı ve elektrolit replasman tedavisine destekleyici olarak verilmektedir [11].

### ***Fenilefrin***

Katekol yapısı taşımayan, feniletanolamin türevi olan fenilefrin,  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptör agonistidir. Parenteral olarak intravenöz yolla, şok tedavisinde veya anestezinin neden olduğu hipotansiyonu önlemek veya ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır. Göz bebeklerini genişletmek ve vazokonstriksiyonu indüklemek için bir oftalmik formülasyonu da bulunmaktadır. Burun tıkanıklığını tedavi etmek için intranazal formülasyonu, hemoroidleri tedavi etmek için ise topikal formülasyonu geliştirilmiştir [12-14].

### ***Salbutamol (Albuterol)***

Katekol yapısının 3 numaralı konumunda bulunan hidroksilin, hidroksimetil grubuyla değiştirilmesiyle elde edilmiş olan bir feniletanolamindir. Yapıdaki bu değişiklik ile önemli derecede bronkodilatör etkili ve düşük kardiyak stimülasyon yapan, seçici bir  $\beta$ 2 adrenerjik agonist geliştirilmiştir. Bronşiyal astım, kronik bronşit, geri dönüşümlü obstrüktif hava yolu hastalığı ve diğer kronik bronkopulmoner bozukluklara bağlı bronkospazmın profilaksisi ve semptomatik tedavisinde inhalasyon yoluyla kullanılmaktadır [15].

### Terbutalin

Terbutalin de yine seçici etki elde etmek üzere geliştirilmiş, yapısında katekol yerine rezorsinol halka sistemi taşıyan diğer  $\beta_2$  seçici adrenerjik agonisttir. Seçiciliği salbutamol kadar olmasa da, bu etkisinden kaynaklı bronşiyal astımda kullanılmaktadır. Katekol yapısının olmaması kateşol *O*-metil transferaz (COMT) ile metabolizasyonu önleyerek etki süresini uzatmaktadır. Bronşit ve amfizem ile ilişkili astım ve bronkospazmı olan hastalarda bronkospazmın önlenmesi ve tedavisi için kullanılmaktadır. Oral ve inhalasyon yoluyla uygulanabilmektedir [16].

### Efedrin

Feniletanolamin yapısı taşıyan efedrin, kan basıncını artıran, lokal vazokonstriktör etkisi bulunan bir bileşiktir. Bu nedenle, anestezi altında hipotansiyonu önlemek için intravenöz yolla ve bronşiyal astım gibi alerjik durumları tedavi etmek için farklı yollarla kullanılmaktadır. Lokal olarak nazal mukoza üzerine dekonjestan amacıyla da kullanılmaktadır [17,18].

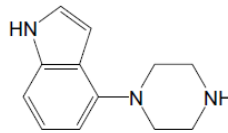
### Psödoefedrin

Psödoefedrin, efedrinin treo formu olan etkin izomeridir. Benzer etkilere ve kullanım alanlarına sahip olmakla birlikte düşük toksisitesi nedeniyle, akut nezle, akut östaki salpenjit, östaki borusu tıkanıklığı olan seröz otitis media, vazomotor rinit ve aerotit (barotit) media ile ilişkili tıkanıklığın geçici olarak giderilmesi için daha çok tercih edilmektedir. Psödoefedrin ayrıca alerjik rinit, krup, akut ve subakut sinüzit, akut otitis media ve akut trakeobronşit tedavisinde en iyi sonucu elde etmek için analjezik, antihistaminik, antibiyotik, antitüsif veya ekspektoranlarla birlikte kullanılmaktadır [19].

### Yeni Gelişmeler

Katekolaminlerin klinik kullanımları göz önüne alındığında, terapötik olarak etkin ilaçların geliştirilmesinin önemi de artmaktadır. Bu amaçla, katekolaminlerin spesifik reseptörleri ile doğrudan etkileşerek, onların etkilerini taklit eden veya inhıbe eden etkin bileşikler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

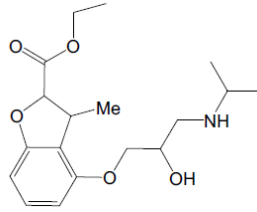
Hedef reseptörlerin yapılarının daha iyi açıklanmasıyla daha etkin bileşiklerin gelişimi üzerine yapılan çalışmalar da hız kazanmıştır. İlk adrenerjik reseptör olarak  $\beta_2$  reseptörünün 2007 yılında protein veri bankasına kaydolmasından sonra, reseptörün aktif ve inaktif bölgeleri daha sonraki çalışmalarda keşfedilerek ortaya konulmuştur [39-45]. Benzer şekilde 2008 yılında,  $\beta_1$  reseptörünün kristalize yapısı bildirilmiştir [46]. Bu çalışmalarla her iki tip reseptörün agonist ve antagonist bağlanma bölgeleri ortaya konularak, reseptörler arası farklılıklar da aydınlatılmıştır. Bu şekilde daha seçici etkili bileşiklerin geliştirilmesi için önemli veriler elde edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda pek çok farklı yapıda bileşik tasarlanabilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları incelendiğinde ise birçoğunun katekol yapısı taşımasına rağmen etkin bir şekilde bağlanma bölgelerine bağlanabildiği gösterilmiştir. Örneğin, Christopher ve ark yaptıkları bir çalışmada, Şekil 18'de verilen indol yapısındaki bileşiğin  $\beta_1$  reseptörlerine yüksek affinite ile bağlandığı bildirilmiştir [47].



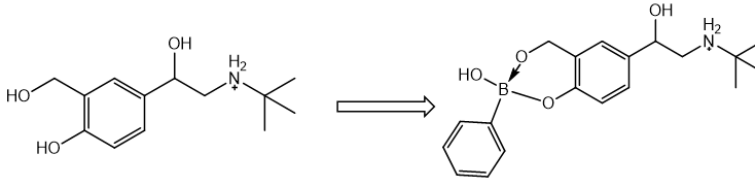
Şekil 18.  $\beta_1$  reseptör agonisti

Kolbe ve ark ise, 2009 yılında yaptıkları çalışma sonucunda Şekil 19'da verilen benzofuran yapısındaki bileşiğin en yüksek afiniteyle  $\beta_2$  reseptörüne bağlandığını açıklamışlardır [48].

Kooistra ve ark tarafından 2016 yılında yapılan bir başka çalışmada ise, taranan 34 bileşikten 18'inin  $\beta_2$  reseptör üzerinde aktivitesi bulunmuştur [49]. Bu bileşiklerden aktif olan yeni yapılardan ikisi Şekil 20'de verilmiştir.

Şekil 19.  $\beta_2$  reseptör agonistiŞekil 20.  $\beta_2$  reseptör agonisti etkin bileşikler

Salbutamol bileşiği üzerinde de pek çok modifikasyon yapılarak farklı ilaç molekülleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Salbutamol üzerinden geliştirilen  $\beta_2$ -adrenerjik agonist bileşikler üzerinde yapılan bir çalışmada, boronterol isimli (*R*)-4-(2-(ter-butilamino)-1-hidroksietil)-2-(hidroksimetil)fenilhidrojen fenilboronat yapısındaki bileşiğin (Şekil 21) düz kas gevşetici bir ilaç olarak salbutamolden en az sekiz kat daha güçlü olduğu bildirilmiştir [50].



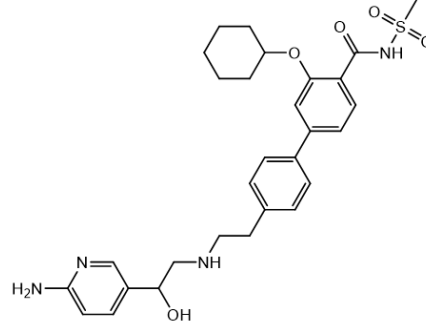
Şekil 21. Salbumatol ve boronterol bileşiği

Bu çalışmalardan bir diğeri ise, salbutamolün intraoküler basıncı düşürme amaçlı oküler kullanımı için ön ilaç türevleri olarak geliştirilen bileşiklerdir [51]. Bu türevlerde, penetrasyonu artırmak amaçlı salbutamolün 3 adet hidroksil grubu üzerinden asetil, isobutiril and pivalil triesterleri kullanılmıştır. Çalışma sonucunda, lipofilité ile ilişkili olarak aktif forma dönüşme hız sabitleri asetil > izobütiril > pivalil esteri şeklinde bulunmuştur. Üç ön ilaç türevinin de oküler etkisinin, salbutamolden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Özellikle 5 saat sonra tri-pivalil esterinin diğér iki esterden daha aktif olduğu ve 8 saat sonra ise, triizobütiril esterle birlikte triasetattan önemli ölçüde daha aktif olduğu bulunmuştur. Bu bulgular ile ön ilaç lipofilikliğinin transkorneal penetrasyon üzerindeki etkisinin önemi doğrulanmıştır.

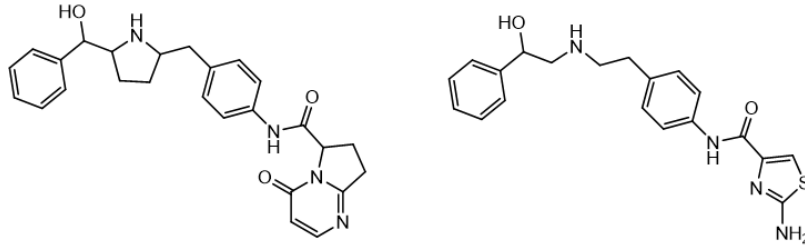
Adrenerjik sistem üzerinde klinik anlamı olan önemli bir diğér hedef ise  $\beta_3$ -adrenerjik reseptörlerdir. Bu reseptörün kristal yapısı aydınlatılmaya başladıkça, bu reseptöre özgü etkili bileşikler de geliştirilmeye başlanmıştır. Özellikle obezite ve tip-2 diyabet hastalığının tedavisi için bu reseptörler üzerinde seçici etkili olan (kardiyovasküler yan etkileri olmayan) moleküller üzerine çalışmalar yapılmaktadır [52,53]. Reseptör aktivasyonunu anlamaya yönelik ve moleküler yerleştirme çalışmalarına yol gösterecek hipotezler ortaya konulmuştur [54,55]. Özellikle reseptör yapısındaki aktif bölgenin dar ve uzun olması dikkat çekmektedir [56]. Yapılan çalışmalarda bu reseptör üzerinden etkili olan bileşiklerin yapıları da bunu doğrulamaktadır. Hattori ve ark, bir çalışmalarında bifenilasil-sülfonamid analoglarının  $\beta_3$  reseptörüne bağlanmalarını araştırmışlardır [57]. Elde ettikleri serideki en aktif bileşiğin ise Şekil 22'de verilen molekül olduğunu bildirmişlerdir.

Ayrıca  $\beta_3$ -adrenerjik reseptörlerin, özellikle mesanede yoğun olarak bulunduğu görülmüştür. Bu nedenle aktif mesane sendromunun tedavisinde önemli bir ilaç hedefi haline gelmiştir. 2022 yılında yapılan bir başka çalışmada, aktif mesane sendromunda etkinliğı bilinen  $\beta_3$  reseptörü agonistleri

vibegron ve mirabegron moleküllerinin (Şekil 23) seçicilikleri araştırılmıştır [58]. Her iki molekül de önemli ölçüde seçicilik göstermekle birlikte, mirabegronun  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörleri üzerine düşük aktivite gösterdiği, vibegron molekülünün  $\beta_2$  reseptör aktivitesinin çok düşük olduğu ve  $\beta_1$  üzerine ise aktivite göstermediği bildirilmiştir.



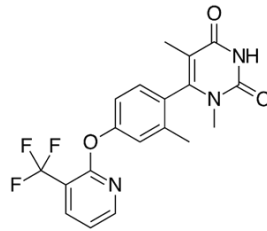
Şekil 22.  $\beta_3$  reseptör agonisti



Şekil 23.  $\beta_3$  reseptör agonistleri vibegron ve mirabegron molekülleri

Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere yeni dopaminerjik bileşik araştırma çalışmaları da devam etmektedir. Bu amaçla dopamin biyosentezi için ara ürün olan levodopayı tek başına içeren inhalasyon preparatları ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır [59,60].

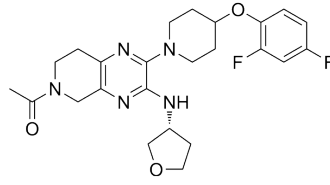
Yine dopaminerjik reseptörler üzerinden dopaminin etkilerini taklit eden antiparkinson etkili yeni bileşiklere örnek olarak Tavapadon bileşiği (Şekil 24) verilebilir [61]. Bu bileşik spesifik olarak D2/D3 reseptörleri yerine D1/D5 reseptörlerini hedefleyen kısmi bir dopamin agonistidir ve faz 3 klinik denemeleri devam etmektedir [62].



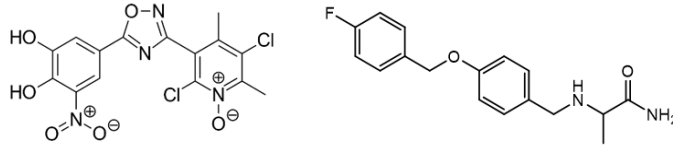
Şekil 24. Tavapadon bileşiği

Benzer etkili bir diğer bileşik ise faz 2 klinik deneme aşamasında olan CVN424 kodlu moleküldür (Şekil 25). Bu molekülün de dopaminerjik reseptörler üzerine invers agonist etkili olduğu bildirilmiştir [63].

Parkinson hastalığı için yapılan çalışmalarda elde edilen opikapon ve safinamid gibi katekolamin yapısındaki enzim inhibitörleri de tedaviye yardımcı olarak kullanılmak üzere geliştirilmiştir (Şekil 26). Bu bileşiklerden opicapone, COMT inhibitörü olarak 2020 yılında FDA onayı almıştır [64]. Safinamid ise yine FDA onaylı MAO-B (monoamin oksidaz) enzim inhibitörü bir ilaçtır [65].



Şekil 25. CVN424 bileşiği



Şekil 26. Opikapon ve safinamid bileşikleri

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Biyojenik amin grubunda olan dopamin, epinefrin ve norepinefrin bileşiklerinin, yapılarında monoamin grubu dışında taşıdıkları, birbirine komşu iki hidroksil grubu bulunan benzen halkasının (katekol) isminden kaynaklı olarak “endojen katekolaminler” olarak tanımlanmaktadır. Vücutta hormon ve nörotransmitter olarak görev alan bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri çok önemlidir. Başta otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem olmakla birlikte, hemen hemen tüm organizmayı etkileyen vital işlevleri bulunmaktadır. Bu nedenle belirli kan seviyelerinin sağlanması, düzenli biyosentezinin yapılarak depolanmalarını da gerektirmektedir. Bu katekolaminlerin biyosentezinin, özellikle sinir sistemi ve adrenal medullada, fenilalanin ve tirozin aminoasitlerinden hareketle gerçekleştiği bilinmektedir. Nöronlarda biyosentezlerinin, tirozin hidroksilaz aracılı dopa eldesiyle başlayarak, dekarboksilaz ile dopamin oluşumu ve hidroksilaz enzimi ile norepinefrin biyosentezi şeklinde sonlandığı görülmektedir. Adrenal medullada ise reaksiyon devam ederek transmetilaz enzimi aracılığıyla epinefrin üretilebilmektedir.

Organizmada her bir katekolamin için özel afiniteye sahip reseptörler bulunmakta, bu da aktivite farklılıklarını doğurmaktadır. Endojen katekolaminlerin spesifik olarak etkili olduğu bölgelerin ve aktivitelerinin farklılıklarından dolayı terapötik kullanım alanları da değişmektedir. Dopamin, daha çok kalp ve kan damarları üzerine etkili olduğu için, kalp krizi, kan zehirlenmesi ve şok tedavisinde kullanılırken epinefrin,  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörler üzerinden gösterdiği etkilerinden dolayı, bronkodilatör olarak astım ve anafilaktik reaksiyonlarda kullanılmaktadır. Norepinefrin ise, vazokonstriktif etkisi nedeniyle, akut hipotansiyon durumlarında kan basıncını yükseltmek amacıyla tercih edilmektedir.

Bu bileşiklerin önemli klinik kullanımları, sentetik olarak elde edilmesini zorunlu kılmıştır. Ayrıca, endojen katekolaminlerin dayanıksız yapıları gereği oral yoldan kullanılamadığından ve etki sürelerinin çok kısa olmasından dolayı, farmasötik özellikleri iyileştirilmiş daha etkin türevlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Uzun etki süreli ve daha etkin olan yeni sentetik türevler üzerinde yapılan araştırmalar, katekolamin ve analoglarının eldesi ile ilgili birçok sentetik yöntemin gelişmesine sebep olmuştur. Bu şekilde daha kolay, daha yüksek verimle ve düşük maliyetle üretimler gerçekleştirilebilmiştir. Sentetik yöntemler uygulanarak sadece katekolamin analogları değil aynı zamanda antagonist türevleri de geliştirilmiştir. Bu çalışmalarda, daha seçici etkili türevler geliştirilerek yan etkileri azaltılmış analoglar elde edilmiş ve klinikte pek çok alanda faydalı olan bileşikler tedaviye sunulmuştur.

Terbutalin ve albuterol örneklerinde görüldüğü gibi, kateşol yapısındaki değişikliklerin etkide doğurduğu farklılıklar çok açıktır. Kateşol yapısı taşıyan izoproterenol bileşiğinin bronşiyal astımda kullanımı kardiyolojik yan etkilere neden olurken, rezorsinol yapısı taşıyan terbutalin veya hidroksillerden birinin hidroksimetil grubu ile değiştirildiği albuterol bileşiklerinde  $\beta_2$  reseptörlere seçiciliğin artması ile (özellikle albuterol için),  $\beta_1$  aracılı kardiyolojik bu yan etkiler ortadan kaldırılabilmiştir. Aynı zamanda kateşol yapısının değiştirilmesi, bu bileşiklerin metabolizasyon

yolaklarından COMT enzimi aracılı metilasyonlarını önleyerek, etki sürelerinde artışa da sebep olmuştur. Benzer şekilde kateşol yapısı taşımaya rağmen, izoetarin bileşiminde olduğu gibi yan zincirde amine komşu dallanma ile yine  $\beta 2$  seçici agonistik etki elde edilmiştir. Yan zincirde olan dallanmalar da yine bu bileşiklerin önemli metabolizma yollarından MAO enzimi ile oksidasyonlarını sterik olarak engellemektedir. Ayrıca, yapılan modifikasyon çalışmaları sonucu, dobutamin bileşiminde olduğu gibi, feniletülamın türevlerinde amin üzerine hacimli yapıların süstitüe edilmesinin  $\beta$  reseptörlere afinitiyi ve kardiyoselektiviteyi artırdığı da görülmektedir. Yine antagonist etkili türevlerin geliştirilmesi için de yapılan pek çok çalışmada, kateşol yapısı taşımayan ama benzer iskelet üzerinde modifikasyonların yapıldığı bilinmektedir.

Bu çalışma kapsamında elde edilen veriler, katekolamin ve türevlerinin klinik önemlerini ve bununla birlikte yapılarının aktivite üzerindeki rollerini açıkça göstermektedir. Sunulan temel bilgiler ışığında, katekolaminlerin kimyasal özelliklerinden, biyosentezleri ve sentetik olarak elde edilme yöntemlerine, biyolojik aktivitelerinden, klinikteki kullanımlarına kadar pek çok veriye ulaşılabilir. Yeni etkin türevlerin geliştirilmesi üzerine yapılacak olan çalışmalar için, bu temel bilgilerin ve yapıların anlaşılması araştırmalar açısından önemli bir kaynak olmaktadır.

## YAZAR KATKILARI

Kavram: Ö.T., M.K.; Tasarım: Ö.T., M.K.; Denetim: Ö.T.; Kaynaklar: - ; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: - ; Analiz ve/veya Yorumlama: Ö.T., M.K.; Literatür Taraması: M.K.; Makalenin Yazılması: Ö.T., M.K.; Kritik İnceleme: Ö.T.; Diğer: -

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Nikolajsen, R.P.H., Hansen, A.M. (2001). Analytical methods for determining urinary catecholamines in healthy subjects. *Analytica Chimica Acta*, 449, 1-15. [CrossRef]
2. Nagatsu, T. (1973). *Biochemistry of Catecholamines; the Biochemical Method*, University Park Press, Baltimore, p. 362.
3. Doğan, P. (2005). Katekolamin biosentezi ve metabolik etkileri. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 1(3), 88-92.
4. Clark, C.R., Geffen, G.M., Geffen, L.B. (1987). Catecholamines and attention II: Pharmacological studies in normal humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 4, 353-364. [CrossRef]
5. Vieira, I.C., Fatibello-Filho, O. (1998). Spectrophotometric determination of methyl dopa and dopamine in pharmaceutical formulations using a crude extract of sweet potato root (*Ipomoea batatas* (L.) Lam.) as enzymatic source. *Talanta*, 46(4), 559-564. [CrossRef]
6. Mete, S. Ders notu, Otonom Sinir Sistemine Giriş, Nevşehir Üniversitesi. Web site. Erişim adresi <https://sistem.nevsehir.edu.tr/bizdosyalar/c2f433923e6615b388e1cca9a9777378/TTP%20Farmakoloji%2002-Otonom%20sinir%20sistemi.pdf>. Erişim tarihi: 04.05.2023.
7. Drugbank, Norepinefrin Web site. Erişim adresi <https://go.drugbank.com/drugs/DB00368>. Erişim tarihi: 04.05.2023.
8. Hardman, J.G., Limbird, L.E., Gilman, A.G. (2006). *Goodman ve Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed, New York, p. 249.
9. Drugbank, Epinefrin Web site. Erişim adresi <https://go.drugbank.com/drugs/DB00668>. Erişim tarihi: 04.05.2023.
10. Eczacıbaşı İlaç Pazarlama, Norepinefrin için Kısa Ürün Bilgisi Web site. Erişim adresi: [https://www.eczacibasiiilac.com.tr/EIP/media/EIP\\_Media/PDF/Stenor\\_4m\\_4ml\\_IV\\_Ampul\\_KUB.pdf](https://www.eczacibasiiilac.com.tr/EIP/media/EIP_Media/PDF/Stenor_4m_4ml_IV_Ampul_KUB.pdf). Erişim tarihi: 04.05.2023.
11. Beitollahi, H., Sheikshoaie, I. (2011). Electrochemical and simultaneous determination of isoproterenol, uric acid and folic acid at molybdenum (VI) complex-carbon nanotube paste electrode. *Electrochimica Acta*, 56(27), 10259-10263. [CrossRef]

12. Bethesda, M.D. (2006). Phenylephrine. National Institute of Child Health and Human Development National Library of Medicine, Drugs and Lactation Database (LactMed) from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501438/>. Erişim tarihi: 04.05.2023.
13. Cooper, B.E. (2008). Review and update on inotropes and vasopressors. *Advanced Critical Care*, 19(1), 5-13.
14. Mercier, F.J, Auge, M., Hoffmann, C., Fischer, C., Le Gouez, A. (2013). Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anestesiologica*, 79(1), 62-73.
15. Price, A.H., Clissold, S.P. (2012). Salbutamol in the 1980s. A reappraisal of its clinical efficacy. *Drugs*, 38(1), 77-122. [CrossRef]
16. Sultan, K., Zamir, A., Ashraf, W., Imran, I., Saeed, H., Rehman, A.U., Majeed, A., Rasool, M.F. (2023). Clinical pharmacokinetics of terbutaline in humans: A systematic review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 396(2), 213-227. [CrossRef]
17. Laccourreye, O., Werner, A., Giroud, J.P., Couloigner, V., Bonfils, P., Bondon-Guitton, E. (2015). Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 132(1), 31-34. [CrossRef]
18. Anderson, S.D. (2018). Repurposing drugs as inhaled therapies in asthma. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 133, 19-33. [CrossRef]
19. United States Pharmacopeial Convention. (2007). *Drug Information for the Health Care Professional (V1)*, Thomson/Micromedex, Greenwood Village, CO, 26th ed, p. 2452.
20. Çakal, C. (2010). Doktora tezi. Katekolaminlerin Tayini İçin Mikro Toplam Analiz Sistemlerinin ( $\mu$ TAS) Geliştirilmesi. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.
21. Ortmer, K. (1981). *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. New York, John Wiley and Sons, 3rd ed., p. 754.
22. O'Neil, M.J. (2006). *The Merck Index-An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Whitehouse Station, New Jersey, Merck and Co Inc, p. 618.
23. Lide, D.R. (2007). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 88th ed, CRC Press, Taylor Francis, Boca Raton, FL. p. 3-400.
24. Blanco, A., Blanco, G. (2017). *Medical Biochemistry*. 1st ed, Academic Press, Elsevier Science. p.110.
25. Vardanyan, R.S., Hruby, V.J. (2006). *Adrenergic (Sympathomimetic) Drugs. Synthesis of Essential Drugs E-Book*. 1st ed, Elsevier Science, p. 143-159. [CrossRef]
26. Lehmann H.D., Thyges, M. (2008). Antihypotensives. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, New York, John Wiley and Sons, 7th ed., p. 231.
27. Lewis Sr, R.J. (2007). *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, New York, John Wiley and Sons, 15th ed., p. 506.
28. Sandow, J. (2008). Hormones. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, New York, John Wiley and Sons, 7th ed., p. 314.
29. Ashford, R.D. (1994) *Ashford's Dictionary of Industrial Chemicals*. London, England: Wavelength Publications Ltd., p. 380.
30. Palacios, S.M., Palacio, M.A. (2007). Enantiomeric resolution of albuterol sulfate by preferential crystallization. *Tetrahedron: Asymmetry*, 18(10), 1170-1175. [CrossRef]
31. Beng, H., Zhang, H., Jayachandra, R., Li, J., Wu, J., Tan, W. (2018). Enantioselective resolution of *Rac*-terbutaline and evaluation of optically pure *R*-terbutaline hydrochloride as an efficient anti-asthmatic drug. *Chirality*, 30(6), 759-768. [CrossRef]
32. Lundberg, U. (1995). Methods and applications of stress research. *Technology Health Care*, 3, 3-9.
33. Bingham, E., Cohn, E., Powell, C.H. (2001). *Patty's Toxicology*. (5th ed), Chemical Health Safety, (p. 301), New York: John Wiley and Sons.
34. Sayın, A. (2008). Dopamin reseptörleri ve sinyal iletim özellikleri. *Klinik Psikiyatri*, 11, 125-134.
35. Kaplan, N. (2013). Uzmanlık Tezi. Sıçan Siyatik Sinir Bloğunda Bupivakaine İlave Edilen Adjuvan Ajanların Blok Süreleri ile Sodyum ve Kalsiyum Kanal Gen Ekspresyonları Üzerine Etkileri. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AnaBilim Dalı, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep, Türkiye.
36. Cannon, J.G. (2005). *The pharmacological basis of therapeutics*. L.L. Brunton, J.S. Lazo and K.L. Parker (Eds.), *Goodman ve Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed., (p. 2021). New York: McGraw Hill.
37. Oradell, N.J. (2009). *Physicians' Desk Reference*, 63rd ed, Thomson PDR, Montvale, New Jersey, p. 1024.
38. Bethesda, M.D. (2009). *American Hospital (AHFS) Drug Information*. G.K. McEvoy (Ed.) American Society of Health-System Pharmacists.



39. Rasmussen, S.G., Thian, F.S., Kobilka, T.S., Choi, H.J., Kuhn, P., Weis, W.I., Kobilka, B.K., Stevens, R.C. (2007). High-resolution crystal structure of an engineered human  $\beta$ 2-adrenergic G protein-coupled receptor. *Science*, 318, 1258-1265. [\[CrossRef\]](#)
40. Rosenbaum, D.M., Cherezov, V., Hanson, M.A., Rasmussen, S.G., Thian, F.S., Kobilka, T.S., Choi, H.J., Yao, X.J., Weis, W.I., Stevens, R.C., Kobilka, B.K. (2007). GPCR engineering yields high-resolution structural insights into  $\beta$ 2-adrenergic receptor function. *Science*, 318, 1266-1273. [\[CrossRef\]](#)
41. Hanson, M.A., Cherezov, V., Griffith, M.T., Roth, C.B., Jaakola, V.P., Chien, E.Y., Velasquez, J., Kuhn, P., Stevens, R.C. (2008). A specific cholesterol binding site is established by the 2.8 angstrom structure of the human  $\beta$ 2-adrenergic receptor. *Structure*, 16, 897-905. [\[CrossRef\]](#)
42. Rasmussen, S.G., Choi, H.J., Rosenbaum, D.M., Kobilka, T.S., Thian, F.S., Edwards, P.C., Burghammer, M., Ratnala, V.R., Sanishvili, R., Fischetti, R.F., Schertler, G.F., Weis, W.I., Kobilka, B.K. (2007). Crystal structure of the human  $\beta$ 2 adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature*, 450, 383-387. [\[CrossRef\]](#)
43. Wacker, D., Fenalti, G., Brown, M.A., Katritch, V., Abagyan, R., Cherezov, V., Stevens, R.C. (2010). Conserved binding mode of human  $\beta$ 2 adrenergic receptor inverse agonists and antagonist revealed by X-ray crystallography. *Journal of the American Chemical Society*, 132, 11443-11445. [\[CrossRef\]](#)
44. Rasmussen, S.G., Choi, H.J., Fung, J.J., Pardon, E., Casarosa, P., Chae, P.S., Devree, B.T., Rosenbaum, D.M., Thian, F.S., Kobilka, T.S., Schnapp, A., Konetzki, I., Sunahara, R.K., Gellman, S.H., Pautsch, A., Steyaert, J., Weis, W.I., Kobilka, B.K. (2011). Structure of a nanobody-stabilized active state of the  $\beta$ 2 adrenoceptor. *Nature*, 469, 175-180. [\[CrossRef\]](#)
45. Rosenbaum, D.M., Zhang, C., Lyons, J.A., Holl, R., Aragao, D., Arlow, D.H., Rasmussen, S.G., Choi, H.J., Devree, B.T., Sunahara, R.K., Chae, P.S., Gellman, S.H., Dror, R.O., Shaw, D.E., Weis, W.I., Caffrey, M., Gmeiner, P., Kobilka, B.K. (2011). Structure and function of an irreversible agonist- $\beta$ 2 adrenoceptor complex. *Nature*, 469, 236-240. [\[CrossRef\]](#)
46. Warne, T., Serrano-Vega, M.J., Baker, J.G., Moukhametzianov, R., Edwards, P.C., Henderson, R., Leslie, A.G., Tate, C.G., Schertler, G.F. (2008). Structure of a  $\beta$ 1-adrenergic G protein-coupled receptor. *Nature*, 454, 486-491. [\[CrossRef\]](#)
47. Christopher, J.A., Brown, J., Dore, A.S., Errey, J.C., Koglin, M., Marshall, F.H., Myszka, D.G., Rich, R.L., Tate, C.G., Tehan, B., Warne, T., Congreve, M. (2013). Biophysical fragment screening of the  $\beta$ 1-adrenergic receptor: Identification of high affinity arylpiperazine leads using structurebased drug design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56, 3446-3455. [\[CrossRef\]](#)
48. Kolb, P., Rosenbaum, D.M., Irwin, J.J., Fung, J.J., Kobilka, B.K., Shoichet, B.K. (2009). Structure-based discovery of  $\beta$ 2-adrenergic receptor ligands. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 6843-6848. [\[CrossRef\]](#)
49. Kooistra, A.J., Vischer, H.F., McNaught-Flores, D., Leurs, R., de Esch, I.J., de Graaf, C. (2016). Function-specific virtual screening for GPCR ligands using a combined scoring method. *Scientific Reports*, 6, 28288. [\[CrossRef\]](#)
50. Soriano-Ursúa, M.A., Correa-Basurto, J., Valencia-Hernández, I., Amezcua-Gutiérrez, M.A., Padilla-Martínez, I.I., Trujillo-Ferrara, J.G. (2010). Design, synthesis and *in vitro* evaluation of (R)-4-(2-(tert-butylamino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenyl hydrogen phenylboronate: A novel salbutamol derivative with high intrinsic efficacy on the  $\beta$ 2 adrenoceptor. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 20(19), 5623-5629. [\[CrossRef\]](#)
51. Chetoni, P., Crotti, P., Saettone, M.F. (1994). Albuterol prodrugs for ocular administration: Synthesis and evaluation of the physico-chemical and IOP-depressant properties of three albuterol triesters. *International Journal of Pharmaceutics*, 105(2), 147-155. [\[CrossRef\]](#)
52. Imanishi, M., Tomishima, Y., Itou, S., Hamashima, H., Nakajima, Y., Washizuka, K., Sakurai, M., Matsui, S., Imamura, E., Ueshima, K., Yamamoto, T., Yamamoto, N., Ishikawa, H., Nakano, K., Unami, N., Hamada, K., Matsumura, Y., Takamura, F., Hattori, K. (2008). Discovery of a novel series of biphenyl benzoic acid derivatives as potent and selective human  $\beta$ 3-adrenergic receptor agonists with good oral bioavailability. Part I. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(6), 1925-1944. [\[CrossRef\]](#)
53. Wada, Y., Shirahashi, H., Iwanami, T., Ogawa, M., Nakano, S., Morimoto, A., Kasahara, K., Tanaka, E., Takada, Y., Ohashi, S., Mori, M., Shuto, S. (2015). Discovery of novel indazole derivatives as highly potent and selective human  $\beta$ 3-adrenergic receptor agonists with the possibility of having no cardiovascular side effects. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 6048-6057. [\[CrossRef\]](#)
54. Sahi, S., Tewatia, P., Malik, B.K. (2012). Modeling and simulation studies of human  $\beta$ 3 adrenergic receptor and its interactions with agonists. *Current Computer-Aided Drug Design*, 8, 283-295. [\[CrossRef\]](#)
55. Jin, F., Lu, C., Sun, X., Li, W., Liu, G., Tang, Y. (2011). Insights into the binding modes of human  $\beta$ 3-adrenergic receptor agonists with ligand-based and receptor-based methods. *Molecular Diversity*, 15, 817-831. [\[CrossRef\]](#)

56. Nureki, I., Kobayashi, K., Tanaka, T., Demur, K., Inoue, A., Shihoya, W., Nureki, O. (2022). Cryo-EM structures of the  $\beta_3$  adrenergic receptor bound to solabegron and isoproterenol. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 611, 158-164. [CrossRef]
57. Hattori, K., Orita, M., Toda, S., Imanishi, M., Itou, S., Nakajima, Y., Tanabe, D., Washizuka, K., Araki, T., Sakurai, M., Matsui, S., Imamura, E., Ueshima, K., Yamamoto, T., Yamamoto, N., Ishikawa, H., Nakano, K., Unami, N., Hamada, K., Matsumura, Y., Takamura, F. (2009). Discovery of highly potent and selective biphenylacetylsulfonamide-based  $\beta_3$ -adrenergic receptor agonists and molecular modeling based on the solved X-ray structure of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor: Part 6. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 19, 4679-4683. [CrossRef]
58. Brucker, B.M., King, J., Mudd, P.N., McHale, K. (2022). Selectivity and maximum response of vibegron and mirabegron for  $\beta_3$ -adrenergic receptors. *Current Therapeutic Research*, 96, 100674. [CrossRef]
59. Ardsley, N.Y. (2015). Acorda presents data on inhaled levodopa therapy CVT-301 at international congress of Parkinson's disease and movement disorders. Acorda Therapeutics, Inc. San Diego, CA.
60. Grosset, D.G., Dhall, R., Gurevich, T., Kassubek, J., Poewe, W.H., Rascol, O., Rudzinska, M., Cormier, J., Sedkov, A., Oh, C. (2020). Inhaled levodopa in Parkinson's disease patients with OFF periods: A randomized 12-month pulmonary safety study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 71, 4-10. [CrossRef]
61. Tavapadon Web site. Erişim adresi <https://www.cerevel.com/compounds/tavapadon/> Erişim tarihi: 20.07.2023.
62. Open-label trial in Parkinson's disease (TEMPO-4). ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT04760769. (Last Update Posted: May 30, 2023) Web site. Erişim adresi <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04760769>. Erişim tarihi: 20.07.2023.
63. Brice, N.L., Schiffer, H.H., Monenschein, H., Mulligan, V.J., Page, K., Powell, J., Xu, X., Cheung, T., Burley, J.R., Sun, H., Dickson, L., Murphy, S.T., Kaushal, N., Sheardown, S., Lawrence, J., Chen, Y., Bartkowski, D., Kanta, A., Russo, J., Hosea, N., Dawson, L.A., Hitchcock, S.H., Carlton, M.B. (2021). Development of CVN424: A selective and novel GPR6 inverse agonist effective in models of Parkinson disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 377(3) 407-416. [CrossRef]
64. Ferreira, J.J., Lees, A., Rocha, J.F., Poewe, W., Rascol, O., Soares-da-Silva, P. (2019). Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson's disease patients: A pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials and their open-label extensions. *European Journal of Neurology*, 26, 953-960. [CrossRef]
65. Bette, S., Shpiner, D., Singer, C., Moore, H. (2018). Safinamide in the management of patients with Parkinson's disease not stabilized on levodopa: A review of the current clinical evidence. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 14, 1737-1745. [CrossRef]