

Yerel Hormonlar

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Autos (kendi) ve akos (ilaç)

Yerel hormon; Oto farmakolojik madde

Sentezlendiği dokuda etki gösterir

Birçok dokuda hazırlanır

İki Temel Görev

Yerel dolaşımı düzenler

Yangıyı etkiler

Sistemik etki oluşturmazlar

Sınıflandırma

Dekarboksile amino asitler

Histamin, serotonin

Peptidler

Anjiyotensin, kinin, VIP, P maddesi

Eikazonoidler

PG, LT₁, Tx, PGI

Bağırsak hormonları kısmen otokoidlere ve kısmen de hormonlara benzer

Gastrin, sekretin, GIP, P maddesi, VIP, somatostatatin...

Histamin ve Antihistaminikler

Biyolojik amin

İlk kez 1907'de histidinin dekarboksilasyonu ile

Hayvansal, bitkisel dokular, besin ve içeceklerde

Özellik ve kaynakları

β -imidazoletilenamin (2 aminli)

Deri, akyuvar, sindirim sisteminde fazlaca bulunur

Dalak, pankreasta en az

Kan, akyuvarlar ve trombositlerde

İnsanda BOS'da önemli oranda

Türler arası farklılıklar var

Keçi ve tavşan kanında oldukça çok

Vücutta 3 Yapıda yerleşir

Mast hücreleri

Bağ doku hücreleri; esas depo yerleri

Nöronal sistem

MSS, bazı çevresel sinir uçlarında

En yoğun hipotalamusta

Diğer hücrelerde

Mide-bağırsak, hızlı çoğalan hücrelerde

Sentez, depolanma ve salıverilme

Mast hücreleri ve diğer yapılarda

Histidinin dekarboksilasyonu ile sentez

Öncelikle mast hücrelerinde depolanır

Kanda bazofillerde de depolanır

Eozinofil/nötrofil cezbedici faktör ile birlikte

Anaflaksi, allerji, çeşitli ilaçlar, hayvansal zehirler, toksinler, asit/alkaliler ile salıverilme

Salıverilmesinde Ca da etkili

Anaflaksi ve alerji

Otonomik uyarı

Fiziksel etkiler

İlaç, diğer maddeler, hayvan zehirleri

Histamin reseptörleri

Özel reseptörler; H1, H2, H3

H1 - klasik antihistaminiklerle

H2 - burimamid, metiamid, simetidin

H3 – tioperamid, iyodofen–propit

Özel agonistler

4–metilhistamin, 2–metilhistamin...

H1 – düz kas, endotel ve beyinde

H2 – mide, kalp kası ve mast hücrelerinde

H3 – beyin, miyenterik pleksus ve nöronlarda

H1, H2 damarlarda aynı yönde etki (genişleme)

Farmakokinetik

Ağızdan ve parenteral çabuk emilir

Bağırsaklarda diamin oksidaz ile BT

BT – metillenme ve yükseltgenme ile

Etkileri

Düz kas, mide, kalp kası, sinir hücreleri

Tür farklılıkları

En duyarlı; insan, kobay, kedi, köpek

En dayanıklı; fare ve sıçanlar

Esas etki damar düz kasları ve dış salgı bezlerine yönelik

Kalp–damar sistemi

Bütün damarlarda genişleme (Doğrudan etki)

Beyin zarı ve damarlarında genişleme – baş ağrısı; deride kızarma

İnsan,kedi,köpek,maymun–kan basıncı düşer

Tavşanda önce yükselir, sonra düşer

Ödem (H1 reseptörleri ile)

Dİ enjeksiyon Lewis'in üçlü cevabı;

Damar genişlemesi

Geçirgenliğin artması

Afferent sinirlerin uyarılması

Damar dışı düz kaslar

Genellikle tüm düz kasları kasar

Bazı düz kasları (solunum) gevşetir

Uterus / bağırsak düz kaslarını büzer

Dış salgı bezleri

Bronş, gözyaşı, tükürük salgısı artar

Mide asit salgısını artırır

Mide asit salgısı üzerindeki etki;

Histamin – PSS (n.vagus) – Gastrin

Histamin MSS'ini etkilemez

Histaminin bazı hastalıklardaki rolü

Doz bağı; yüzde kızarma, kan basıncında azalma,

Mast hücresi ve bazofillerin gelişmesi

Doku gelişimi ve onarımı

Zehirliliği

Farmakolojik etkileri ile ilgili

Fare, sıçan dayanıklı

İnsanda; yüzde kızarma, sıcak basması, ısı yükselmesi, kan basıncında düşme

Kullanılma

Tanı amacıyla

Aklorhidriyanın, Feokromositoma, Meniere hastalığı tanısı

Cilt bölgesi duyu sinirlerinin kontrolü

Histamin agonistleri

H1 resp. agonistleri

Betahistin, 2-metilhistamin

H2 resp. agonistleri

Betazol, 4-metilhistamin, dimaprit

Antihistaminikler

Fizyolojik antagonistler

Adrenalin, efedrin, izoprenalin

Metabolik antagonistler

Histidin – N-metil transferaz,

Histamin reseptör blokörleri

H1 (*Klasik antihistaminikler*), H2, H3

Mast hücre zarının dayanıklılığını artıranlar

H1 reseptör blokörleri

Özellik,sınıflandırma,yapı-etki

Etilendiamin grubu içerirler

Etanolamin türevleri

Difenhidramin, dramamin

Etilendiamin türevleri

Antazolin, tripetennamin

Alkilamin türevleri

Klorfeniramin, bromfeniramin

Piperazin türevleri

Siklizin, metlizin, hidroksizin

Fenotiyazin türevleri

Prometazin

Piperidinler

Astemizol

Değişik yapılı bileşikler

Siproheptadin, klorbenzepam, klemizol

Farmakokinetik

Ağızdan ve parenteral yolla

MSS üzerine önemli etki

Atılma böbreklerden

Etki şekli

Doğrudan reseptörleri bloke ederek

Histaminle yarışmalı blokaj

Etkileri

Damar genişlemesi, kapillar geçirgenliğin artması,kan basıncının düşmesi gibi etkiler Önlendir

Özel olmayan etkiler

Antikolinergik, kusma kesici, ...

Fenotiyazin/piperazin- kusma kesici

Difenhidramin/meklizin-taşıt tutması

Etenolamin/fenotiyazin- yatışma

Difenhidramin- yerel anestezi
Etanolamin- atropin benzeri etki

İstenmeyen etkiler

Yatışma-uyuşukluk hali
Dikkat isteyen işlerde kullanılmamalı

İlaç etkileşimleri

Ketokonazol, itrokonazol, eritromisin
MSS'ni baskılayanlar ile sinerjistik

Kullanılma

Allerjik hastalıklar
Saman nezlesi
Taşıt tutması-Meniere hastalığı
Kusma kesici
Soğuk algınlığı
Premedikasyon
Parkinson hastalığı
Diğer kullanım yerleri

H2 reseptör blokörleri

Özellik, yapı etki ilişkisi

Özellikle peptik ülser sağaltımında
İlk sentezlenenler Burimamid, metiamid
Tiyöüre grubu ile- kemik iliğine
Burimamid- (histamin benzeri)
Metiamid - metil grubu ilavesiyle
Simetidin -siyanoguanidin grubu
Ranitidin- furan halkası içerir
Daha yeni olarak - Famotidin - nizatidin

Farmakokinetik

Ağızdan verilince emilim değişik
Emilme en yüksek nizatidin %90
En düşük famotidin % 37-45

Plazma pik seviye 1–2 saat
BT – karaciğerde sülfoksit türevlerine
Değişmemiş halde böbreklerden atılır

Etki şekli

H2 reseptörler için histamin ile yarışmalı etki
H2 resp. midede AS ile kenetlenir–
H2 resp. blokörleri sAMP'yi azaltır

Etkileri

Mide asit salgısını azaltır ve önlerler
Atropin etkisini güçlendirir

İlaç etkileşmeleri

Simetidin ME etkinliğini baskılar

Kullanılma

Özellikle beşeri hekimlikte
Oniki parmak barsağı, mide ülserleri
Simetidin ağızdan, parenteral yolla

Mast hücrelerinin dayanıklılığını artıranlar

Histamin ve diğer otakoidlerin salınımı önlenir
sAMP düzeyi artar, Ca girişi azalır
Uyarı – salıverilme keneti kırılır
Allerjik astma, rinit, konjunktivite karşı koruma
Disodyum kromoglikonat (*kromolin*) ve *ketotifen*
Kromolin koklatılarak; solunum yoluyla
Özellikle *bronşiyal astım* da kullanılır

Mide asit pompası etkinliğini engelleyenler

Histamin ile ilgisi yok
Omeprazol (asit ve proton bombası)
Sindirim kanalından %70 emilir
Plazma proteinlerine %95 oranında

Biyolojik yarı ömrü 30–90 dk.
Salgıyı azaltır, hareketleri etkilemez

Prostanoidler

20 karbonlu yağ asitlerinden türeyen endojenik bir madde

20 karbonlu yağ asidi – Prostanoidik asit

Eikazonoidler adı da verilir

Prostanoidler;

PG, PGI, Tx – *Siklooksijenaz*

LT – *Lipooksijenaz*

Damar endoteli; PGE2 ve PGI

Trombositlerde; Tx ve 2-HETE

İlk sentezlenen PG'ler

PGE, PGF ve sonra Tx ve PGI

Siklooksijenaz ürünleri

Özellik ve isimlendirme

PG'ler A–J alt grupları

PGE, PGF, PGD vücutta daha fazla

Tx'lar belli hücrelerde sentezlenir

Sadece trombositlerde sentezlenirler

Sentez ve salınma

Hücre zarı fosfolipidleri

Fosfolipaz A2 ve Fosfolipaz C

Ön madde **araşidonik asit**

Arihidrolazlar; fosfolipaz A2 ve C

Histamin, kinin, anjiyotensin; prostanoidleri artırıcı

Glukokortikoidler (makrokortin ile) prostanoidleri azaltır

Biyotransformasyon

Akciğer, böbrek, dalak, yağ doku ...

Etki şekilleri

Birden çok reseptörün etkisi; Reseptörler; DP, EP, FP, IP, TP

Endoperoksitler ve TxA2 – AS; trombositlerde kümeleşme

Etkileri

Üreme sistemi

PGE ve PGF; oksitosin benzeri etki

PGF 2α ; sarı cismin gerilemesi; progesteron salgılanmasında azalma
İstenmeyen gebelik, kızgınlığın düzenlenmesi, birden fazla yavru

Kalp -damar sistemi

PGE ve PGI damar genişletici etki

TxA 2 damar düz kaslarında daralma

Kan

Trombositlerin kümeleşmesi

PGI daha güçlü etkili

Aspirin TxA 2 oluşumunu engeller

Böbrek ve idrar şekillenmesi

Damar düz kasları

PGE 1 ve PGE 2 solunumu yolu düz kaslarını gevşetir, PGF 2α daraltır

PGE, PGF, PGI mide salgısını azaltır

PGE ve PGI hücre koruyucu etki

Çevresel sinir sistemi

MSS, Ağrı, Hormonal sistem, Göz

Lipooksijenaz ürünleri

Siklooksijenaz enzimi vücutta daha yaygın

Lipooksijenazlar;

Akciğer, trombosit, akyuvarlarda

Hidroperoksitler; hidroksiasitler, LT'ler

Siklooksijenaz sadece memeli dokularında

Lipooksijenaz bitkisel yapılarda da

LT; güçlü **damar daraltıcı**-damar geçirgenliği artırıcı

Solunum yollarında daralma doğrudan ve TxA 2 ile

Kullanılmaları

Östrus siklusunun senkronize edilmesi

Kalp damar sistemi bozuklukları; PGE ve PGI

Tromboz oluşumu; TxA 2 ve PGI

Sağaltımdaki PG analogları

PGF₂ α analogları; Dinoprost, fluprostenol, kloprostenol

PGE analogları; mizoprostenol, rioprostenol

PGI analogları; epoprostenol, iliprost

PG sentezini engelleyen maddeler

Enzim etkinliğinin engellenmesi

Fosfolipaz etkinliğinin engellenmesi

Siklooksijenaz etkinliğinin engellenmesi

PGI sentetazın etkinliğinin engellenmesi

Tx sentetazın etkinliğinin engellenmesi

Reseptör blokörleri

PG reseptör blokörleri

Tx/endoperoksit reseptör blokörleri

Serotonin ve Antagonistleri

Serotonin

1948 yılında serumdan izole edilmiştir

5-Hidroksitriptamin olarak bilinir

Histamin benzeri – bitki ve hayvansal dokuda

Enterokromafin hücrelerinde (%90), MSS, Mast hücresinde (fare, rat)

İnsan vücudunda toplam miktarı 10 mg

L-triptofandan başlayarak sentezlenir

Trombositlerde sentez yok; depolanır

L-triptofan 5-hidroksitriptofan 5-hidroksitriptamin

Salgı granüllerinde depo edilir (ATP ve diğer aminlerle)

Salıverilme;

Vagus ve sempatik uyarı

Rezerpin

Kokain, trisiklik antidepresanlar

Biyotransformasyon

MAO ile; 5-hidroksimetil asetaldehid

Etki şekli

Solunum ve mide-bağırsak sisteminde

Sinir, düz kaslar; uyarı/baskı

5HT1, 5HT2, 5HT3 reseptörleri

Etkileri

MSS'nde NM madde olarak

Pineal bezde melatonin hormonuna çevrilir

Diğer yapılarda yerel hormon

MSS;

Normal davranış kalıbı, ağrı,

Uyku, iştihâ, nöro-hormonal düzenleme, kan basıncı, vücut ısısı

Kalp-Damar sistemi

Doğrudan ve dolaylı etkiler

Doğrudan etki; damarlarda büzülme (kalp-iskelet hariç)

Mide-bağırsak sistemi

İnce bağırsaklar daha duyarlı; 5HT1

Çevre sinirler

Diğer etkileri

Pineal bezde melatonine çevrilir

Pineal bez ve melatonin gün içi ritim

Serotonin Antagonistleri

Karsinoid tümörlü hastalıklarda

5HT2 reseptör blokörleri

Metiserjid, ketanserin, siproheptadin, pizotifen, mianserin

Metiserjid

Metilergonovin türevi

Kan basıncı/düz kaslardaki etkiyi ...

5HT1 / 5HT2 reseptörlerini bloke eder

Tam bir antagonist değil

Siproheptadin

Serotoninin tam antagonisti

Migren ve mide kanserinde

Ondansetron

5HT3 reseptörlerini bloke eder

Ketanserin

1981'de sentez; 5HT2 reseptörlerini

Peptidler (Polipeptidler)

Düz kas ve damarlarda etkililer

Damar daraltıcı;

Anjiyotensin II, vazopressin (ADH), nöropeptid Y

Damar genişletici;

Bradikinin, diğer kininler, atriyal sodyum atıcı peptid, VIP, kalsitonin

Anjiyotensin ve antagonistleri

Anjiyotensin

Plazmada Anjiyotensinojen üzerine reninin (böbrekte) etkisiyle

Böbrek – kan dolaşımı arası dengeyi sağlarlar

Kan basıncı düşmesi – dolaşan kan hacminin azalması; renin salınımına

Renin – anjiyotensin sistemi

Renin – anjiyotensin – aldosteron

Elektrolit – su dengesi – kan basıncı

Renin

Junktaglomerüler hücrelerden

Renin salınımında;

Basınç reseptörleri

Biyokimyasal reseptörler

Sempatik sinirler

Bazı hormonlar

Elektrolitler

Anjiyotensin

- Anjiyotensinojen; 14 a.a. peptid
- Anjiyotensinojen + renin; Anjiyotensin I (A I)
- A I (peptidil dipeptidaz); Anjiyotensin II (A II)
- A II (aminopeptidaz); Anjiyotensin III (A III)

Etki şekli

Anjiyotensin reseptörleri (A II)

Damar düz kas, adrenal bez, böbrek, uterus, beyin

Etkileri

Düz kas, adrenal kabuk, böbrek, beyin

Renin – anjiyotensin sistemi

Kan basıncı

NA'den daha güçlü damar daraltıcı

En duyarlı damarlar; böbreğe gelen

Adrenal kabuk – aldosteron salgılanması

Etki birkaç dakikada

Aldosteron; Na tutulması; K ve H atılmasına

Böbrekler

Böbrek damarlarında daralma; Na geri emiliminde artış

İdrar oluşumu azalır (insan)/artar

MSS

ADH ve kortikotropin salınımı

Sempatik uyarı; su içme isteğinin artması

Kullanılması

İlaç olarak kullanımı sınırlı

Kan basıncının ileri derecede düştüğü ve sempatik aminlerle sonuç alınamadığında

Anjiyotensin Antagonistleri

Renin etkinliğinin engellenmesi

Pepstatin (renin, pepsin, katepsin)

ADE etkinliğini engelleyenler

Kaptopril, enalapril, lisinopril gibi

Anjiyotensin reseptörlerinin bloke edilmesi

Fenilalanin yerine; glisin, alanin,...

Saralazin

Oktapeptid yarışmalı blokaj

Plazma renin seviyesini yükseltir

Antagonist, ve zayıf agonist

Kaptopril, enalapril,

Kininler

Damar genişletici, kan basıncı düşürücü

Bradikinin, kallidin (plazma kininleri)

Genel özellikleri

Damarları genişletme, geçirgenlik artışı, ağrı reseptörlerini uyarma, damar dışı düz kasları kasmaları

Kallikrein - kinin sistemi

Kallikreinler

Plazma, böbrek, pankreas, bağırsak, ter

Biyotransformasyon

Kininazlar ile BT (yarı ömürleri 15 sn)

Kininaz I ve kininaz II

Kaptopril kininaz II etkinliğini önler

Aprotinin ... kallikrein etkinliğini önler

Etki şekilleri

Bradikinin B1 ve B2 reseptörleri

Etkileri

Güçlü damar genişletici etki (ödem)

Fizyolojik-patolojik olaylardaki rolü

Böbreklerde; iştetici etki

Akut yangı, ağrı, karsinoid sendrom, artrit, migren ...

Kullanılması

İlaç olarak kullanılmaz

Antagonistleri

Aspirin, GK'ler ; dolaylı etki

Aprotinin; kallikrein sentezini önleyerek

Diğer kininler ve peptidler

P maddesi, VIP, kolestrokinin, nörotensin, bombesin, endorfinler

Taşikininler; akrep, diğer hayvan zehirlenmesinde

Eledoisin, kosinin, K maddesi, nöromedin