

HORMONAL SİSTEM (ENDOKRİN) FARMAKOLOJİSİ

Prof.Dr. Emine BAYDAN

Giriş:

- Vücut fonksiyonları iki büyük sistemle düzenlenir:
 - 1) Sinir sistemi
 - 2) Hormonal ya da endokrin sistem
- Endokrin sistem ise beyinin iki kısmı; hipofiz bezi ve hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir.
- Sinir sistemi elektriksel impulslarla ve nörotransmitterler aracılığıyla bezlerin sekresyon yapmasını sağlar. Bu etki kısa sürelidir, saniye cinsinden ölçülür ve lokaldir.
- Vücuttaki bezlerin önemli kısmı kendi salgılarını kanallar aracılığı ile gidecekleri yere götürür. Bunlar dış salgı (**ekzokrin**) bezlerdir. Diğerleri “hedef-target” dokulara salgılarını kan yolu ile taşırlar. Bunlara iç salgı “**endokrin**” bezler adı verilir (kanalsız).
- Çeşitli endokrin bezler spesifik hormon yaparak ve salıvererek üreme, büyüme ve gelişme, enerji metabolizması, sıvı ve elektrolit denge gibi fizyolojik süreçleri düzenler.

- Endokrin sistem **hormon** adı verilen ve kan dolaşımı ile vücudun diğer yerlerine taşınan biyokimyasal haberciler vasıtasıyla hücreler ve dokular arasında bilgi iletişimi sağlayarak vücudun çeşitli fonksiyonlarını koordine eder. Endokrin sistemin etkisi dakika, saat veya haftalarla ölçülür ve etki sinir sisteminin etkisine kıyasla daha geneldir.
- Uygun reseptörlere sahip yapılar hormona cevap verir. Hormonlar etkilerini çok düşük düzeylerde ($10^{-10} - 10^{-12}$ mol/kan) gösterirler. Hormonlar gibi etki eden maddeler, endokrin yetmezliklerin tedavisinde büyük öneme sahiptir. Hormon sentezini baskılayan veya reseptörleri bloke eden bileşikler ise endokrin hiperfonksiyonların tedavisi için kullanılır.

Hormon reseptörleri

- Endokrin hormonlar etkilerini göstermek için öncelikle hücre yüzeylerinde ya da hücre içindeki bir hormon reseptörü ile birleşir. Bu olayları başlatıcı fonksiyon üstlenir.

Reseptörler;

- Membranda (protein, peptid ve katekolaminlere özel)
- Sitoplazmada (Çeşitli steroid hormonların reseptörü)
- Nükleusda (Tiroksin, tiriodotironin) yerleşmiştir.

Hormonların genel etki mekanizması

Hormonlar etkilerini genellikle 5 yolla gösterir

- Nükleus düzeyinde enzim sentezinin oluşturulması (Bir çok hormon özellikle de steroidler)
- Ribozom “ ” (Büyüme hormonu)
- Enzim düzeyinde doğrudan aktivasyon
- Membran düzeyinde hormonal etki (Protein hormonlar ve katekolaminler)
- Siklik AMP düzeyi ile ilişkili hormonal etki (Glukagon karaciğerde, paratiroid böbrekte siklik AMP düzeyini artırır).

HORMONLARIN SINIFLANDIRILMASI

1. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılma

- 1. Amino asid **Hormonlar** (Dopamin, Tiroid Hormonlar, Katekolaminler)
- 2. Peptid **Hormonlar** (GnRH, TRH, Somatostatin, Vazopressin)
- 3. Protein **Hormonlar** (İnsülin, Büyüme Hormonu (GH), Lüteinize edici Hormon (LH), Paratiroid Hormon (PTH))
- 4. Steroid **Hormonlar** (Glukokortikoidler, Aldosteron, Testesteron, Adrenal androjenler, Östrojenler, Progesteron)
- 5. Vitaminler türevleri (Retinoidler (Vit A), Vit D)

2. Sentezlendikleri yere göre sınıflandırma

- **A. Hipotalamus hormonları** (Peptiderjik nöronlardan salgılanan, Adenohipofiz hormonlarının sekresyonunu düzenleyen hormonlar)
- Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)
- Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)
- Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)
- Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)
- Somatostadin (Büyüme hormonu salınımını inhibe edici hormon)
- Prolaktin salgılatıcı hormon (PRH)
- Prolaktin salınımını inhibe edici hormon (PIH)

- **B. Hipofiz hormonları (Ön lop, orta lop ve arka lop)**

- B1. Ön lop hormonları (Adenohipofiz)**

- Gonadotropinler (FSH ve LH), Kortikotropin (ACTH), Trotopin (TSH, TRH), Somatotropin (GH, Büyüme Hormonu), Prolaktin

- B2. Orta lop hormonu**

- Melanosit stimüle edici hormon

- B3. Arka lop hormonları (Nörohipofiz, Supraoptik ve paraventricüler çekirdekte oluşanlar)**

- Antidiüretik hormon (ADH, vazopressin) ve
 - Oksitosin (pitosin)

3. Pineal Bez (Epifiz) Hormonları

Epifiz cerebri olarak da adlandırılan pineal bez, beynin üçüncü ventrikülünden posterior şekilde uzanan küçük koni şeklinde bir yapıdır.

Epifizdeki pinealositler melatonin hormonunu sentezler ve kana taşınmak üzere doğrudan beyin omurilik sıvısına salgırlar.

Melatonin üreme gelişimini ve günlük fizyolojik döngüleri etkiler.

4. Diğer bez/yapılardan salınan hormonlar

Tiroit bezi hormonları,

Paratiroid hormonu,

Pankreas hormonları,

Böbrek üstü bezi hormonları (Adrenal korteks hormonları, Adrenal medulla hormonları),

Cinsiyet bezleri hormonları (Erkek cinsiyet hormonları, Dişi cinsiyet hormonları),

Gastrointestinal ve diğer doku hormonları

Hipotalamus-hipofiz ilişkisi

- Hipofizden hormon salgılanışının kontrolü, kısmen hipofizin hemen proksimalinde bulunan beyin bölgesi olan hipotalamustan çıkan düzenleyici faktörler veya hormonlar tarafından değiştirilir.
- Spesifik hipofiz hormonlarının sentez ve saliverilişini kontrol eden 10 kadar faktör olduğu bilinmektedir. Bunların bazıları stimüle edici, bazıları inhibe edici niteliktedir (büyüme hormonu, melanosit-stimüle edici hormon ve prolaktin). Bu “açıp-kapama; on-off” düzenleniş kendi hedef dokularının ürünleri tarafından negatif “feed-back” kontrol altında tutulmayan hipofiz hormonları için özellikle faydalı olabilir.
- Hipotalamustaki sinir merkezleri nöronlar aracılığıyla aynı zamanda korteks, orta beyin, arka beyin ve omurilikle de bağlantı halindedir. Böylece hipotalamusta sonlanan bu nöronların serbest bıraktığı serotonin, norepinefrin ve dopamin adlı nörotransmitter maddeler nörohormonların yapılmasını harekete geçirebilir. Böylece hipotalamus-hipofiz bezi arasında koordine bir çalışma ortaya çıkar.

HİPOTALAMUS HORMONLARI

Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)

- CRH-salıveren nöronlar, paraventriküler çekirdekte ve bunların median eminencenin dış tabakasında sonlanan sinir uçlarında bulunur. 196 amino asidli prohormonun bir kısmıdır ve peptid karakterinde 41 aminoasidlidir. İnsan, köpek, rat ve atta bu şekilde bulunur. CRH-R1 ve R2 olmak üzere iki alt reseptör tipi vardır. CRH ankisiyojenik ve anorekojeniktir. CRH hipofizden ACTH ve bu da böbrek üstü bezinden kortikosteroidlerin salıverilmesini sağlar. Fötüs beyninden salınan CRH kan yoluyla ACTH ve bu da Kortizol salıverilmesini teşvik ederek doğumun başlamasına veya aborta neden olur.

Tirotropin salgılatıcı hormon (TSH, TRH)

- Başlıca hipotiroidizmin değerlendirilmesinde teşhis amacıyla köpek ve kedilerde kullanılır ve ayrıca atların hipofiz adenomunun teşhisi için de kullanılır. Bu amaçla “Protirelin” adındaki preparat verilmeden önce ve verildikten sonra tiroid hormon yoğunluğu ölçülür. Protirelin’in yüksek dozları (100 µg/kg’dan büyük) salivasyon, kusma, miyozis, taşikardi ve taşipneye neden olur.

Doz:

- Atlar.....iv enj 1 mg/at Enjeksiyondan 25-30 dk önce ve sonra kortisol ölçümleri için kan örnekleri alınmalıdır.
- Köpek ve kediler.....iv enj 200 mg veya 100 µg/kg. Tiroid hormonu ölçümü için enjeksiyondan 4-6 saat önce ve sonra kan örnekleri alınmalıdır.

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)

- Endojen GnRH, hipotalamustan salıverilen dekapeptit yapısında bir hormondur. Bu hormon LH ve FSH'nın ön hipofizden bırakılmasını sağlar. **Fertirelin, gonadorelin, buserelin, lesirelin, deslorelin sentetik analoglarıdır.** GnRH ile tedaviyi takiben LH yoğunluğundaki artışı ve ovulasyonu indüklemek için atlarda, ineklerde ve tavşanlarda kullanılır. Kısıraklarda kış anöstrusundan geçiş fazı esnasında uzun süren östruslu hayvanlarda ve keza çiftleşmeden sonra yumurtlamayı indüklemek için kullanılır. Bu ilaçlar ineklerde folliküler kistlerin tedavisi için kullanılır. Böylece dölleme ve dolayısıyla gebe kalma oranı artırılır.
-
- Follikül kistleri, ineklerde follikül benzeri oluşumlar olarak tanımlanır ve övülattan daha kalıcıdır. 25 mm'den daha büyük çapta ve bir CL (Corpora lutea)'nın bulunmamasında 10 ve daha uzun süre kalır. Doğum sonrası **süt** sığırlarında **sık** görülür. Fakat **besi** sığırlarında **seyrek**dir. hCG 5000 iv veya 10000 im (ikisinden biri) önerilir. Alternatif olarak GnRH 100 µg ile tedavi yapılabilir. 18-23 gün sonra östrus görülmesi ile cevap alınır (kistik yapı lüteinize olduğu için). GnRH'dan 9 gün sonra PGF2α'nın verilmesi sıklıkla östrus arasını kısaltır.

- Küçük hayvanlarda **erkek köpek ve erkek kedilerde libidoyu artırmak** için kullanılır. Doz 2.2 µg/kg (im) haftada bir kez 1 ay boyunca kullanılır. Verilen GnRH 10-15dk içinde pik LH sekresyonuna neden olur; bunu testosteron artışı takip eder. GnRH günde 2.2µg/kg dozda 3 gün verildiğinde **ovaryum kistlerini dişi köpeklerde** iyileştirir. İyileşme olmazsa bu köpeklerdeki kist benzeri granüloza hücre tümörünün **tanınmasını** kolaylaştırır. Çünkü tümör olgularında kalıcı östrus vardır. Tedaviden birkaç gün sonraki serum progesteron düzeyindeki bir artış (>1.0ng/ml) ovülasyon veya lüteinizasyon geliştiğine işaret eder. GnRH, LH ve gonadal steroidlerin salıverilmesindeki yetersizlikten sorumlu olan **hipofiz-gonadal eksenin sekretör yeteneğini teşhis etmek** amacıyla kullanılabilir. Bu amaçla 100 µg GnRH im veya iv verilir ve serum ya da plazma LH ve testosteron düzeyi ölçülür.

Gonadorelin

- Bakteriyel kontaminasyon ürünü inaktive edebilir. Bu nedenle multi vialler halinde hazırlanır ve viallerin en kısa sürede ve tamamen kullanılması gerekir.
- Gonadorelin sığır ve koyunlarda tek enjeksiyonla FSH ve LH salıverilmesine neden olur. Fakat östruslu kısıraklarda bu etkiyi oluşturmaz. İnfüzyon şeklinde verilmesi başlangıçta FSH ve LH salıverilmesini uyarır. Fakat, kısa bir süre sonra düzey başlangıç noktasına döner.
- **İneklerde** ilk buzağılamadan sonraki ilk 3 ay içerisinde ovülasyon sıklığını artırarak, buzağılama arasını kısaltır. Bu özellikle alıkonmuş plasentalı ineklerde fertilitiyi artırmak için önemlidir. Ovaryum kistlerinin tedavisi için 100 µg iv veya im kullanılır. Koyun ve keçilere 100 µg /gün dozda 4-5 gün kullanılır.
- **Köpeklerde** üreme bozukluklarının tanısı veya intakt hayvanı (FSH ve LH üretimi maksimal düzeyde uyarılarak kastre edilmiş) belirlemek için veya deneysel olarak östrusu indüklemek için kullanılır (pulsatil dozlama ile). Uzun anöstruslu **kedilerde** östrusu indüklemek için FSH veya hCG'ye alternatif olarak kullanılır. Erkek kedilerde infertilitede, azalan libidoda , testisin indirilmesi için her 2-3 günde bir 1 µg/kg dozda kullanılır. Gerekirse haftada bir tekrarlanır.

ÖN HIPOFİZ BEZİ HORMONLARI

GONADOTROPİNLER (FSH ve LH)

- Ön hipofizden overlerin tüm fonksiyonları için temel oluşturan iki hormon salgılanır. 1) FSH 2) LH
- FSH ve LH'nin erkekelerde yalnızca testisler, dişilerde yalnızca overlerde olumlu etkileri görülür. FSH ve LH overdeki hedef hücrelerde membranlarda bulunan özgün reseptörlere bağlanarak stimüle eder. Aktive edilen reseptörler de bu hücrelerin sekresyon hızları ile büyüme ve proliferasyonlarını artırır. FSH preparatlarının kullanımı ineklerde süperovülasyon için tercih edilir.
- Ön hipofizin dışında plasenta ve serum kaynaklı olan gonadotropinler de vardır. Bunlar PMSG (Serum gonadotropini) ve hCG (Koriyonik gonadotropin)'dir.

Koriyonik gonadotropin (hCG)

- Kompleks bir glikoproteindir. Gebe kadınlarda idrarla çıkarılır. Daha çok insan koriyonik gonadotropini olarak bilinir. Hem erkek ve hem de dişilerde ön hipofizden salınan **LH'ya benzer** etkilere sahiptir.
- Veteriner pratikte folliküllerin olgunlaşması, ovülasyon ve korpus lüteumun şekillenmesi (lüteinizasyonu) için kullanılır. Ovülasyon yetersizliklerinde LH yerine kullanılır. Böylece folliküllerin son olgunlaşmasını ve ovülasyonu sağlar. Erkeklerde hCG intersitisyel (leydig) hücreleri stimüle eder. Ve testosteron saliverilmesi teşvik edilir. Bu gonadotropinlerin yumurtalıkların aşırı yumurtlamasının teşvik edilmesi gibi riskleri vardır; multiple ovülasyon, kistik folliküller, uzun süren östrus hali gibi olumsuzluklara neden olur. **Ayrıca, antikor oluşumu ve anafloktoid (tekrarlanan yabancı protein preparatt enjeksiyonları) reaksiyonlar gibi riskleri de vardır.**
- Erkek hayvanlarda libidoyu artırmak ve kriptorşimi tedavi etmek için kullanılır.
- Ovülasyon için çabuk etki sağlayan iv yol tercih edilirken, uzun süre tedavi gerektiren leydig hücre uyarısı için im yol tercih edilir. Yumurtalıkların stimülasyonu için PMSG daha etkilidir.
- hCG asıl ovülasyonu indüklemek için kullanılmasına rağmen In vitro fertilizasyon (IVF) yönteminde follikül içindeki son oositin olgunlaşmasını stimüle etmek için de kullanılır . Bunun dışında PMSG veya FSH da kullanılabilir.

PMSG (Serum gonadotropin)

- Başlıca FSH aktivitesine sahiptir. Fakat, çok az LH etkisi de vardır. Dişilerde folliküllerin büyümesi ve olgunlaşmasını sağlar. Erkeklerde spermatogenezisi indükler. Serum gonadotropini de kompleks bir glikoproteindir. Gebe kısrağın uterusunun endometriyal kuplarından elde edilir. Kısrağlarda gebeliğin ilk trimestrinde serumda bulunur. Bu gebe kısrağın koriyonik gonadotropini olarak bilinir. Kullanıldığında kısrağlarda sezon dışı (geç kış) östrusu ve takiben ovülasyonu uyarır.
- Serum gonadotropin **koyun ve keçilerde progesteron emdirilmiş intravaginal süngerlerle kombine halde folliküler büyüme ve ovülasyon için kullanılır.** Bazen asiklik ineklerde de siklusu uyarmak için intravaginal progesteron salıvericilerle kullanılır.
- Genelde doğum sezonunun başında serum gonadotropin seviyesi daha düşük olduğu için kullanımı daha uygundur ve uygulanması gereken doz daha yüksektir. Bu nedenle sürünün doğum, ilacın verilme zamanı (tarih) ve dozunun tutulması önerilir. Böylece optimal sonucu elde etmek için gelecek sezonda ilaç dozu ayarlanabilir.
- **Koriyonik gonadotropinle kombinasyonu** anöstruslu köpeklerde östrusu indükler. Aygırlarda PMSG spermatogenezisi teşvik eder. Fakat, etkisi düşüktür.
- Dozu, boğa ve aygırlarda 1000-3000 U, koç ve erkek domuzda 500-700 U, köpekte 400-800 U im ve haftalık olarak 4-6 hafta süreyle yapılır.

- In vitro fertilizasyon için oositleri meydana getirmek, yumurta folliküllerini geliştirmek için hCG kullanımını takiben PMSG veya FSH dan biri kullanılır.
- PMSG embriyo transferinde donör olarak kullanılan ineklerde süperovülasyonu indüklemek için kullanılır. Bunun için normal östrus siklusunun 9-13. gününde serum gonadotropin verilir. Prostaglandin F2 α veya analogunun (normalden 1.5 kat daha fazla) verilmesinden sonraki 48 saat içinde luteolizis gelişir. Östrus 48 saat içinde görülür. Suni tohumlamada prostaglandin uygulamasından 60-72 saat içinde yapılır. Fertilize embriyo döllemeden 6-8 gün sonra alınır ve uygun senkronize edilmiş taşıyıcıya transfer edilir. İlacın çok uzun yarı ömrünün olmasından dolayı abartılmış cevap gelişebilir.

Gonadotropinlerin kullanım alanları

• Dişilerde

- **Suböstrus** durumlarında gonadotropinler folliküler gelişimi indükler ve östradiol sekresyonu teşvik edilir. Böylece östrus fizik ve davranış aktivitesi düzenlenir.
- **Uzun süreli östrus** durumlarında gonadotropinler LH'yı taklit eder. Özellikle PMSG yavaş büyüyen folliküllerin olgunlaşmasını teşvik eder.
- **Östrus ve ovülasyonun indüklenmesi** durumlarında en iyi sonuç PMSG'nin tekrarlanan dozları ile elde edilir. Östrus indüklenir. PMSG uzun süreli östruslarda tek başına östrusu teşvik edemez. Fakat LH'nin üzerine etkisiyle ovülasyonu teşvik eder. Dolayısıyla folliküllerin büyümesi ve östrojen üretimi teşvik edilir. HCG ovülasyon zamanını kontrol etmek için kullanılır.
- **Gebe kalma oranında düşüklük ve fetal resorbsiyon** durumlarında dişi köpeklerde ovülasyona ve korpus luteum şekillenmesine yardımcı olmak için özellikle hCG uygulanır.

• Erkeklerde

- **Libido ve spermatogenezisin** uyarılması için ; PMSG spermatogenezisi stimüle eder. hCG (intersitisyel hücre uyarıcı hormon) ve testosteron üretimini artırır. Köpeklerde daha faydalıdır.
- **Genital hipoplazi ve kriptorşizm'de** hCG yumurtaların kese içine inmesine yardımcı olur (Wild animal)
- Gonadotropinler tekrarlanan dozlardan sonra antikor şekillenmesine bağlı olarak etkisiz hale gelebilir.

KORTİKOTROPİN (ACTH, adrenokortikotropik hormon)

- Otuzdokuz amino asitli (aa) peptit yapılı bir hormondur. Ön hipofizden salınır. İlk 24 aa biyolojik olarak aktiftir. İnsan, koyun, sığır ve domuz kortikotropini farklı yapıya sahipken ilk 24 a.a aynıdır. Bu nedenle biyolojik aktivite aynıdır. Ticarete sığır ve domuzların hipofizinden elde edilen kortikotropin ve sentetik olarak hazırlanan tetrakosaktid kullanılır.
- Kortikotropinin kullanımı sağlam bir adrenal bez gerektirir. Proteolitik enzimler nedeniyle kortikotropin ağızdan kullanılmaz. İm veya iv kullanılır. Deri veya göze topikal uygulandığında etkili değildir. İnjesiyonluk prepları, depo kortikotropin ve kortikotropin çinko hidroksid süspansiyonu şeklindedir. Depo olan şekli sıklıkla ACTH jel olarak adlandırılır ve Vet.Hek. de en sık kullanılanıdır. İnsanlarda im depo kortikotropin 8-16 saatte emilir. Dolaşımdaki ACTH'nın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 15 dk dır, fakat yavaş salıverilen formülasyonda bu 24 saate kadar kalır.
- ACTH adrenal korteksi (prensip olarak zona fasikülata) uyarmak için üretilir ve böbrek üstü bezinden glukokortikoidlerin (glukokortikoidler ve mineralokortikoidler; özellikle memelilerde kortizol, kuşlarda kortikosteron) salıverilmesini sağlar. Endojen glukokortikoidler kortizol ve kortikosteron, endojen mineralokortikoidler ise deoksikortizon ve aldoserondur. Salıverilmesi ACTH salıverici faktör tarafından (CRF) ve negatif feedback ile kontrol edilir. Eksojen ve endojen glukokortikoidler ACTH salıverilmesini baskılar.

Kullanılması

- ACTH, veteriner hekimlikte başlıca köpek, kedi, et veya süt sığırlarında primer ve sekonder adrenal yetersizlikler ile hiperadrenokortizim tanısında kullanılır. Ayrıca, nörolojik hastalıklar (mültiple skleroz), romatizmal hastalıklar (glukokortikoidlerin endike olduğu ancak kısa süreli tedavi düşünüldüğünde), deri hastalıkları (glukokortikoide cevap veren uzun süreli tedavide), sindirim sistemi hastalıkları (ülseratif kolit, Crohn hastalığı), sığırların primer ketozisi, onkoloji (kemoterapinin tolerabilitesini artırmak ve hastanın genel durumunu iyileştirmek için)'dir.
- Veteriner Hekde ACTH kullanımı köpek, kedi, et veya süt sığırlarında ACTH yetersizliğinde uygundur. Hipoadrenokortizm durumu adrenal bezden glukokortikoid ve mineralokortikoid yetersizliğini anlatan bir durumdur.
- Primer hipoadrenokortizm köpek ve kedilerde görülür. Klinik belirtiler anoreksi, letarji, depresyon, güçsüzlük, dehidrasyon, bulantı, ishal vb 'dir. Primer sığır ketozisinde de tedavi edici olarak kullanılır. Pratikte çoğunluk hipo- veya hiperadrenokortikortizmin teşhisi ve Cushing's sendromunun mitotanla tedavisinde izlemek için kullanılır.
- Akut primer hipoadrenokortizm için %0.9 NaCl2 ve glukokortikoidle tedavi edilir. Dekzametazon 0.5-1.0 mg/kg dozda günde iki kez ağızdan verilir. Kronikte fludrokortizon asetat verilir.

Sığırlarda primer sığır ketozisinde (Rasyonlarda karbonhidrat miktarının azlığına bağılı) veya ACTH yetersizliğinde a) 200-600 U başlangıç, sonra günlük veya yarı günlük doz 200-300 Units. b)200 U im/günde.

Uyarı: Aşırı duyarlılık, Cushing sendromu, adrenokortikal yetersizlik, gebelik halleri, astım durumlarında kullanılmaz.. Teşhis amacıyla kullanıldığında ACTH tarafından serum kortizol düzeyinin artırılması istenmeyen durumdur.. Bu sistemik fungal enf. Da, osteoperozda, peptik ülserde vb. kontrendike durumdur. ACTH jel domuz proteinlerine duyarlı olanlarda kullanılmamalıdır. Embriyosidaldir.

SOMATROPİN (GH, BÜYÜME HORMONU)

- Bir polipeptit hormondur. Somatotropinin türlere özel olduğu düşünülmektedir. İnsan, sığır ve domuz somatotropini klinik olarak kullanılır. Günümüzde rekombinant teknikle üretilmektedir. Somatrive (sığır somatotropin-BST), bir rekombinant DNA türevi BST analogunun uzun süreli salınan enjektabl formülasyonudur. Domuz somatotropini US'de kullanım için henüz uygun bulunmamıştır. Anabolik etki gösterir. Yumuşak ve kemik dokuda büyümeyi teşvik eder. Fazlalığı gigantizme (dev yapı), erginlerde olursa enine büyümeye (akromegali) neden olur. Noksanlığında hipofiz küçüğü gelişir. GHRH tarafından salınması kontrol altında tutulur. Somatostatin (inhibe edici), patolojik ve farmakolojik faktörler bu salınımına etki eder. Ayrıca, egzersiz, hipoglisemi de etki eder. Alfa adrenerjik agonistler (klonidin), Beta adrenerjik antagonistler ve dopamin agonistleri somatotropin salınımını artırır. Glukokortikoidler, alfa adrenoseptör blokörler ve beta adrenerjik agonistler, dopamin antagonistleri fenotiyazinler somatotropini azaltır (hiperglisemi ve obesite gibi).

Kullanılması

- Küçük hayvanlarda hipofiz yetmezliği (panhipopituitarizmin -pituitary dwarfism-hipofiz cüceliği tedavisinde) sığır, domuz veya insan somatotropini ile tedavi edilebilir. Domuz somatotropini yapı olarak köpeğinkine uygundur ve köpekte tercih edilir. Doz, 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sc, haftada 3 kez, 4-6 hafta boyunca kullanılır. Ayrıca GH'ya bağlı alopesi olgularında etkilidir. GH'ya cevap veren dermatozlarda 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozda haftada iki kez 6 hafta boyunca kullanıldığında olumlu cevap alınır.
- Büyük hayvanlarda Bovine somatotropin-BST, yavaş salıverilen formülasyonlar şeklinde kullanılır. vücuttan hızla atılır. 30-40 mg/gün dozlarla süt salıverilmesinde iyi cevaplar alınır. 14 günde bir değiştirilen yavaş salıverilen enjektabl formülasyonları (4-6 hafta) ve kulak tasmaşı şeklinde olanlar vardır. Besin veren hayvanlarda GH kullanımı yasaktır.
- **Uyarı:** Güçlü aşırı duyarlılık ve diabetes mellitus etkisi (özellikle köpeklerde) vardır. Bu nedenle sık kan şekeri seviyesi kontrol edilmelidir. Sığırlarda tedavi başlangıcında yem tüketiminde azalma olabilir. Bir kaç hafta sonra artış görülür. Keza, mastitis oranı artabilir. Bu süt üretiminde azalmaya neden olabilir.

ORTA HIPOFİZ HORMONU

Melanosit Stimüle edici Hormon (MSH, Melanotropinler)

- Çoğu vertebralarda bulunan, küçük peptit yapılı bir hormondur. α , β , ve γ olmak üzere 3 formu vardır. MSH melanojenezisi uyarır. Primer fonksiyonu deriye rengini vermektir. Ayrıca SSS'de yaygın bağlanma yerlerine de sahiptir. Dolayısıyla öğrenme, hafıza, ateşin baskılanması, periferik sinir rejenerasyonu, inflamasyon ve immün cevaplar, seksüel davranış gibi çeşitli fonksiyonlar üzerinde de etkileri de vardır.

ARKA HIPOFİZ BEZİ HORMONLARI

Antidiüretik hormon (ADH, vazopressin)

- ADH yapı olarak molekül ağırlığı 1084 ve 6 aminoasit ve 3 aminoasit (disülfid ile bağlantılı) yan zinciri ile karakterizedir. Nörohipofizin II ADH'yı bağlar. Peptidin sentezini takiben prohormonu ihtiva eden sekretör granüller aşağı doğru hareket eder (hipofizin posteriyor lobundaki sinir terminalindeki aksonda). Ekzositozla nörohipofizin ve ADH'nın ekimolar miktarları salınır. Nöronlar koroid pleksuslara da açılır. Burada ADH serebrospinal sıvı içine bırakılır. ADH'nın saliverilmesinin uyarılması için primer fizyolojik uyarı plazma osmolalitesindeki bir artıştır. Ancak, hipovolemi, ağrı, ekzersiz ve bazı ilaçlar ADH saliverilmesini uyarır.
- ADH iki tip reseptöre bağlanır; V_1 ve V_2 . V_1 damar düz kas hücrelerinde bulunur ve vazokonstriksiyona neden olur. V_2 reseptörleri renal tübül hücreleri üzerinde bulunur ve antidiürezisin ayarlanmasını sağlar (kanallarda toplanan suyun reabsorbsiyonunu ve suyun permeabilitesini artırarak). ADH tübüllerde cAMP'y i artırır. Bu da su permeabilitesini lüminal yüzeyde artırır. Sonuçta idrar osmalalitesi artar ve idrar hacmi azalır. Böbreğin dışındaki V_2 reseptörleri koagülasyon faktörü VII ve Von Willebrand faktörünün (AVP; L-desamino-8-L-arginine vasopressin) uzun etkili sentetik analogudur (prodominant olarak V_2 'nin) veya antidiüretik etkilidir.

Kullanımı

- ADH parenteral olarak kullanılır. Yaklaşık 20 dk gibi çok kısa yarı ömre sahiptir. Doğal ve sentetik ADH diapet. Inspitus (DI) teşhisi ve tedavisi için kullanılır. Doğal ADH (pitressin) sığırlardan ve domuzlardan elde edilir. Suda çözünen kullanıma uygun prep vardır. Köpek, kedi, at ve insanlar arjinin ADH , domuzlar lizin ADH üretir.
- Sulu ADH ve analogları total ve parsiyal sentral DI için kullanılır. Sentetik ADH analogları DDAVP (Desmopressin asetat....) ve LVP (lizin-8-vazopressin, Diapid Nazal Spray, Sandoz) yaygın kullanılır. Her iki preparatta intranazal veya konjuktiva kesesi içine uygulanır. Son yol hayvanlar tarafından daha iyi tolere edilir. Oküler irritasyon veya konjuktiva irritasyonu ender problemdir. DDAVP , doğal ADH molekülüne kıyasla daha güçlü ve daha yavaş metabolize olan bir ilaçtır. DDAVP'nin 5-20 µg (2-4 damla) tek sefer veya ikiye bölünerek kullanılması, çoğu hayvanlarda poliüriyi kontrol eder. Pik ilaç etkisi 2-6 saatte görülür ve 10-27 saat kalır. Bu uygulamanın avantajı parenteral uygulamayı gerektirmez. Ayrıca DDAVP daha ucuzdur. Ancak, konjuktival yolda kan dolaşımına ilaç çeşitli miktarlarda ulaştığından aynı hastada bile etkinin derecesi değişebilir.
- LVP diğer ilaçtır. DI'nın nazal veya konjuktival kontrolü için uygundur. Ancak etkisi daha kısadır ve pahalıdır. Bu nedenle VetHek'de fazla kullanım alanı bulamamıştır.
- ADH, **FDA'ya göre liste B'de yer alır.**

Oksitosin(Pitosin)

- Arka hipofiz bezinde depolanan nonapeptid hipotalamik bir hormondur (memelilerde). Oksitosin suda çözünen beyaz bir toz şeklinde üretilir. Doğal ve sentetik ürünleri vardır. Karbetosin sentetik oksitosin analogudur.
- Alışılmış dozlarda kullanıldığında, oldukça saflaştırılmış, antidiüretik veya vazopressör etkisi olmayan preparatları vardır.
- Oksitosin sindirim sisteminde yıkımlandığı için parenteral kullanılır. İv kulanımdan sonra uterus cevabı derhal görülür. İm kulanımdan sonra uterus cevabı 3-5 dk içinde görülür. Köpeklerde etki süresi iv, im/sc uygulamadan sonra sırasıyla 13dk ve 20 dk olarak kaydedilmiştir. Oksitosin intranasal kullanılabilir. Emilim değişken (erratic) olabilir. Oksitosin ekstrasellüler sıvıya dağılır. İlacın küçük miktarlarının plasentaya ve fetal dolaşıma geçtiğine inanılmaktadır.
- İnsanlarda plazma yarı ömrü 3-5 dk, keçilerde bu değer yaklaşık 22 dk'dır. Oksitosin karaciğer ve böbreklerde hızla metabolize edilir. Parçalanma bir dolaşım enzimi olan oksitosinaz enzimi tarafından olur. Çok küçük miktarları idrarla değişmeden atılır.
- Uterus myofibrillerinin sodyum permeabilitesinin artmasıyla uterus kontraksiyonlarını uyarır. Oksitosinin oluşturduğu myometrial kontraksiyonlar β -adrenerjik agonistler, magnezyum sülfat ve inhalasyon anesteziği gibi tokolitik maddeler tarafından inhibe edilebilir.

- Güç doğumlardan sonra 10 IU oksitosin verilmesi plasenta alıkonulmasını önler ve postpartum enf..riskini önler. Oksitosinin bu etkileri, östrojen tarafından duyarlı hale getirilmiş uterusu daha yüksektir. Bu nedenle muhtemelen doğumdan hemen sonra daha etkilidir. Çünkü östrojen seviyesi hala yüksektir. Klinik postpartum metritis oksitosin tedavisine cevap verebilir. Çünkü oksitosin uterotonik etkiye sahiptir. Tedavinin 2-3 gün sürdürülmesi gerekebilir. Gerektiği zaman etki östradiol uygulaması ile güçlendirilir. (Kronik endometritiste ve pyometrada ve özellikle kalıcı korpus luteum bulunduğu PGF_{2α}-luteolitik- analogları kullanılır). Östrojen normal olarak oksitosin kullanımından önce yapılır. Oksitosin kullanılırken serviksin gevşemiş olması ve yavrunun doğru pozisyonun sağlanması önemlidir. Aksi halde ruptur görülür. Dolayısıyla oksitosin obstruktif distosia'da konterndikedir. Çünkü uterus yırtılması olabilir. Hipoglisemi veya hipokalsemi varsa tedavi edilmelidir.. Hipersensitiv bireylerde kullanılmamalıdır.

- Oksitosin kısa yarı ömre sahip olduğu için sık enj. gerekebilir. Küçük hayvanlarda plazma retensiyonunda, postpartum hemorajide, postpartum endometritiste faydalıdır. Oksitosin fillere östrojensiz 20 mg, östrojenli 5 mg iv verildiğinde doğum kontraksiyonlarını sağlar. Genellikle yavrular canlı elde edilir. İlk doğumda ortalama dozdan sonraki oksitosinin tekrarlanan dozları önerilmez. Kısıraklarda da yaygın kullanılır. Genellikle doğum oksitosin uygulamasından sonraki 90 dk içinde tamamlanır. Fakat, 10 dk gibi kısa sürede de olabilir. İki metotola uygulanabilir.
- 60-100 U oksitosin im verilebilir. 30-60 dk içinde doğum başlar, 45-90 dk içinde doğum tamamlanır. Veya,
- 250-500 ml fizyolojik tuzlu su içinde 100 U iv damla damla verilir (1U/dk). Avantajı uygulama kolaylığı. Kolik görüldüğünde ilaç yavaşlatılabilir veya kesilir. 20-50 U oksitosin iv damla şeklinde doğumu başlatır.
- Küçük miktar (10-20 U) oksitosin bollerini iv verilir. 15-20 dk arayla tekrar edilir. Kolik belirtileri bu metotta daha azdır. Bu 2-4 enj. gerektirir. Olay 60 dk içinde tamamlanır.
- Oksitosin meme bezlerinin myoepitelyal liflerini uyararak sütün bırakılmasını sağlar. Fakat, galaktopoietik etkisi yoktur. Oksitosinin çok küçük antidiüretik özelliği vardır. Çok hızlı ve/veya fazla iv verilirse su intoksikasyonu görülebilir.

PİNEAL BEZ (EPIFİZ) HORMONU

MELATONİN

- Pineal (epifiz) bez tarafından yapılan bir hormondur. Bu bezde ayrıca serotoninde bulunur. Serotonin uyku düzenlenmesinde, melatonin üreme siklusunun düzenlenmesinde rol alır. Doğal veya sentetik olarak üretilir. Melatonin özel bir uyarı olmadıkça ışıktan uzakta, oda ısısında muhafaza edilir.
- Sağaltım amacıyla kullanılan melatonin pineal bezden salgılanan melatoninin etkisini taklit eder.; koyun ve dişi keçilerde siklik yumurta aktivitesinin başlamasında etkili olur. Bu da koyun sürülerinde sezon içinde erken çiftleşme üreme performansını düzeltir. Melatonin kıl follikülleri ve prolaktin sekresyonu üzerine ve/veya melanosit stimüle edici hormon üzerine doğrudan etki eder.

- Melatonin serum prolaktin düzeylerini artırır. Büyüme hormonu salıverici hormona cevabı artırır. Melatonin koyun, keçi ve atlarda fertilitenin mevsimsel kontrolünü ve adrenal hastalıklı gelinciklerde yardımcı tedavi edici olarak kullanılır. Köpek ve kedilerde uyku ve davranış bozukluklarını düzeltmek için, köpeklerde alopesi tedavisi için kullanılır. Gebelerde, karaciğer yetmezliği olanlarda, seksüel olgunluğa erişmemişlerde kullanımı sakıncalıdır. Uzun süre kullanımı luteinize hormonu (LH) baskılayabilir. Keza görünüşte bir serbest radikal avcısıdır. İlaç köpeklerde tamamen güvenlidir. Ancak, melatonin benzodiazepinler ve süksinil kolinin etkisini güçlendirir.
-
- Köpeklere dermetolojik olgular için (alopesi) ağızdan 3-6 mg, 8-12 saatte bir veya implant şeklinde, 12 mg'lık implant sc yılda 1-2 kez kullanılabilir. Kedilere ağızdan 3-12 mg (toplam doz) 12-24 saatte bir kullanılabilir.