

Yerel Hormonlar

Doç.Dr.Levent Altıntaş

A.Ü.Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi



- Autos (kendi) ve akos (ilaç)
- Yerel hormon -Otakoid - Oto farmakolojik madde
- Sentezlendiği dokuda etki gösterir
- Birçok dokuda hazırlanır
- İki Temel Görev
 1. Yerel dolaşımı düzenler
 2. Yangıyı etkiler
- Sistemik etki oluşturmazlar

Sınıflandırma

1. Dekarboksile amino asitler

- Histamin, serotonin

2. Peptidler

- Anjiyotensin, kinin, VIP, P maddesi

3. Eikazonoidler

- PG, LT₁, Tx, PGI

- Bağırsak hormonları kısmen otokoidlere ve kısmen de hormonlara benzer

- Gastrin, sekretin, GIP, P maddesi, VIP, somatastatin...



Histamin ve Antihistaminikler

- Biyolojik amin
- İlk kez 1907'de histidinin dekarboksilasyonu ile
- Hayvansal, bitkisel dokular, besin ve içeceklerde

Özellik ve kaynakları

- β -imidazoletilenamin (2 amin)
- 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**

1. *Mast hücreleri*

- Bağ doku hücreleri; esas depo yerleri

2. *Nöronal sistem*

- MSS, bazı çevresel sinir uçlarında
- En yoğun hipotalamusta

3. *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)
- Deri içi 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, göz yaşı, 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 bağlı; yüzde kızarma, kan basıncında azalma,

Mast hücresi ve bazofillerin gelişmesi

Doku gelişimi ve onarımı

Zehirliliđi

- Farmakolojik etkileri ile ilgili
- Fare, sıçan dayanıklı
- İnsanda; yüzde kızarma, sıcak basması, ısı yükselmesi, kan basıncında düşme

Kullanılma

- Tanı amacıyla
- Aklorhidrianın, 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

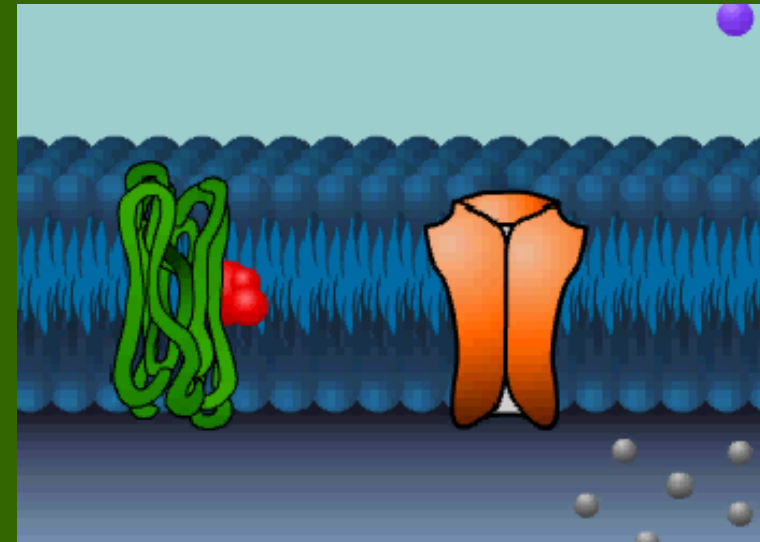
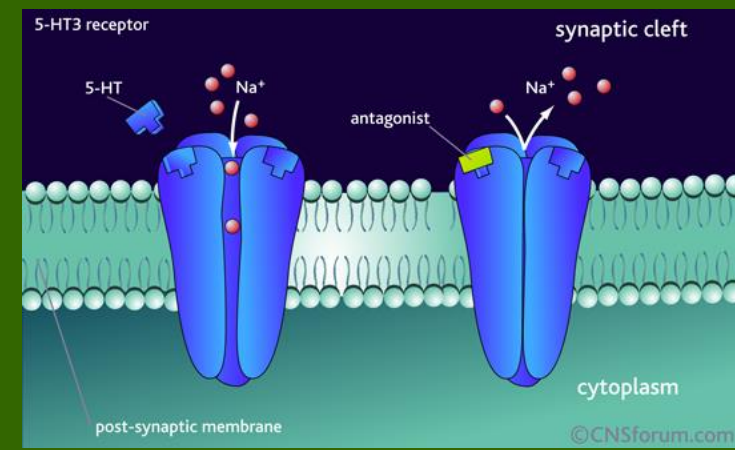
- Doğrudan reseptörleri bloke ederek
- Histaminle yarışmalı blokaj

Etkileri

- Damar genişlemesi, kapillar geçirgenliğin artması, kan basıncının düşmesi gibi etkiler **Önlenir**

Özel olmayan etkiler

- Antikolinergik, kusma kesici, ...
- Fenotiyazin/piperazin- kusma kesici
- Difenhidramin/meklizin-taşıt tutması
- Etenolamin/fenotiyazin- yatışma
- Difenhidramin- yerel anestezi
- Etanolamin- atropin benzeri etki
- Siproheptadin- iştah artırıcı



İstenmeyen etkiler

- Yatışma-uyuşukluk hali
- Dikkat isteyen işlerde kullanılmamalı

İlaç etkileşimleri

- Ketokonazol, itrokonazol, eritromisin
- MSS'ni baskılayanlar ile sinerjistik

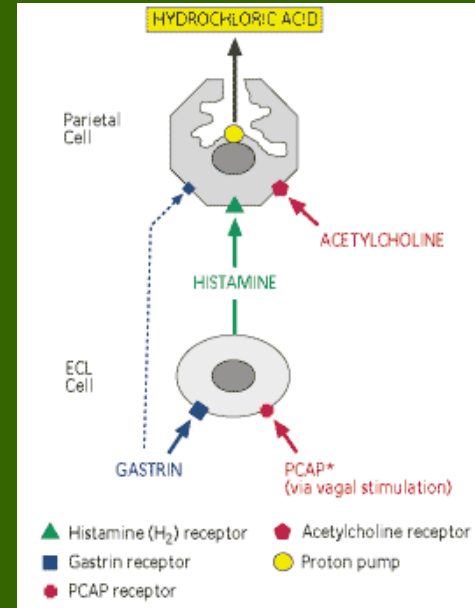
Kullanılma

- Allerjik hastalıklar
- Saman nezlesi
- Taşıt tutmasına karşı
- 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
- Tiyoüre 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 salınımını önlenir
- sAMP düzeyi artar, Ca girişı azalır
- Uyarı – salıverilme keneti kırılır
- Allerjik astma, rinit, konjuktivite 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 pombası)
- Sindirim kanalından %70 emilir
- Plazma proteinlerine %95 oranında
- Biyolojik yarı ömrü 30-90 dk.
- Salgıyı azaltır, hareketleri etkilemez



Yerel Hormonlar (Otakoidler)

- Sentezlendiği dokuda etki gösterir / Birçok dokuda hazırlanır

Sınıflandırma

1. Dekarboksile amino asitler
2. Peptidler
3. Eikazonoidler

Histamin ve Antihistaminikler

- **Vücutta 3 Yapıda yerleşir**
 - *Mast hücreleri*

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

Prostanoidler

- 20 karbonlu yağ asitlerinden türeyen endojenik maddeler
- 20 karbonlu doymamış yağ asidi - Prostanoidik asit
- Eikazonoidler adı da verilir
- Prostanoidler;
 - PG, PGI, Tx - *Siklooksijenaz*
 - LT - *Lipooksijenaz*
- İlk sentezlenen PG'ler



Siklooksijenaz ürünleri

Özellik ve isimlendirme

- PG'ler A-J alt grupları
 - PGE, PGF, PGD vücutta daha fazla
- Tx'lar belli hücrelerde sentezlenir
 - Sadece trombositlerde

Sentez ve salıverilme

- Hücre zarı fosfolipidleri
- Fosfolipaz A2 ve Fosfolipaz C
- Ön madde **araşidonik asit**
 - Arilhidrolazlar; 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



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
- Kan
 - Trombositlerin kümeleşmesi engellenir
 - PGI daha güçlü etkili
- Böbrek ve idrar şekillenmesi
- Damar düz kasları
- PGE, PGF, PGI mide salgısını azaltır
- PGE ve PGI hücre koruyucu etki
- Çevresel sinir sistemi

Lipooksijenaz ürünleri

- Siklooksijenaz enzimi vücutta daha yaygın
- Lipooksijenazlar;
 - *Akciğer, trombosit, akyuvarlarda*
- Siklooksijenaz sadece memeli dokularında
- Lipooksijenaz bitkisel yapılarda da
- LT; güçlü **damar daraltıcı**-damar geçirgenliği artırıcı
- Solunum yollarında daralma doğrudan



Kullanılmaları

- Östrus siklusunun senkronize edilmesi
- Kalp damar sistemi bozuklukları; PGE ve PGI
- Tromboz oluşumu; TxA2 ve PGI

Sağaltımdaki PG analogları

- PGF2 α analogları; Dinoprost, fluprostenol, kloprostenol
- PGE analogları; mizoprostenol, rioprostenol
- PGI analogları; epoprostenol, iliprost



PG sentezini engelleyen maddeler

1. Enzim etkinliğinin engellenmesi

- Fosfolipaz etkinliğinin engellenmesi
- Siklooksijenaz etkinliğinin engellenmesi
- PGI sentetazın etkinliğinin engellenmesi
- Tx sentetazın etkinliğinin engellenmesi

2. Reseptör blokörleri

- PG reseptör blokörleri
- Tx/endoperoksit reseptör blokörleri



Serotonin ve Antagonistleri

Serotonin

- 1948 yılında serumdan izole edilmiştir
- 5-Hidroksitriptamin olarak bilinir
- Enterokromafin hücrelerinde (%90), MSS, Mast hücrelerinde (fare, rat)
- İnsan vücudunda toplam miktarı 10 mg
- L-triptofandan başlayarak sentezlenir
- Salgı granüllerinde depo edilir
- Salıverilme;
 - Vagus ve sempatik uyarı
 - Rezerpin
 - Kokain, trisiklik antidepresanlar

Etki şekli

- Solunum ve mide-bağırsak sisteminde
- 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



Serotonin Antagonistleri

- Karsinoid tümörlü hastalıklarda
- 5HT2 reseptör blokörleri
- Metiserjid, ketanserin, siproheptadin, pizotifen mianserin

Metiserjid

- Tam bir antagonist değil

Siproheptadin

- *Serotoninin tam antagonisti*
- Migren ve mide kanserinde

Ondansetron

Ketanserin



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

Etkileri

- Düz kas, adrenal kabuk, böbrek, beyin
- Renin – anjiyotensin sistemi
- Kan basıncı
 - NA'den daha güçlü damar daraltıcı
 - En duyarlı damarlar; böbreğe gelen

Kullanılması

- İlaç olarak kullanımı sınırlı
- Kan basıncının ileri derecede düştüğü ve sempatik aminlerle sonuç alınamadığında



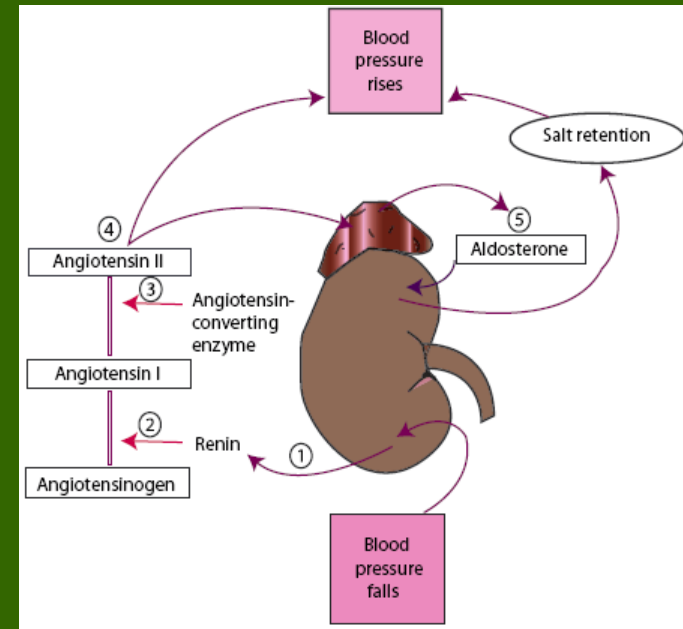
Anjiyotensin Antagonistleri

1. Renin etkinliğinin engellenmesi
 - Pepstatin (renin, pepsin, katepsin)
2. ADE etkinliğini engelleyenler
 - Kaptopril, enalapril, lisinopril gibi
3. 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
- **Aprotinin** ... kallikrein etkinliğini önler



Etkileri

- Güçlü damar genişletici etki (ödem)

Fizyolojik-patolojik olaylardaki rolü

- Böbreklerde; iřetici etki
- Akut yangı, ağrı, karsinoid sendrom, artrit, migren ...

Kullanılması

- İlaç olarak kullanılmaz

Antagonistleri

- Aspirin, GK'ler ; dolaylı etki
- Aprotinin; kallikrein sentezini önleyerek

