

Hormonal Sistem

Farmakolojisi

Prof.Dr. Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

■ Vücut kontrol sistemleri

- Sinir sistemi
 - Çevreden gelen uyarıları hipotalamusa
- Hormonal sistem
 - Hipotalamus
 - *Saliverici*
 - *Saliverilmeyi engelleyici hormonlar*
 - Hipofiz ön kısmı
 - *Saliverici*
 - *Saliverilmeyi engelleyici hormonlar*
 - Hipofizden saliverilenler çevresel etki

■ Hormon → Uyarıcı

■ Vücutta iç salgı bezleri tarafından hazırlanıp dolaşıma saliverilen ve kanla vücudun diğer kısımlarına taşınan veya buralara nüfuz eden ve organ ya da dokularının görevlerini düzenleyen ve kontrol eden son derece etkin madde

- *Vücutta iç dengenin dış şartlara uygun biçimde normal düzeyde sürdürülmesi,*
- *Büyüme ve gelişme,*
- *Üreme,*
- *Enerji üretimi ve kullanımı ile depolanması için*

■ **Hormonların etki şekilleri**

- Hormonlar **hedef hücre** ve yapılarda bulunan kendilerine özel reseptörlere bağlanarak etkili olurlar
 - Peptid ve amin yapıları hormonların reseptörleri hücre zarı,
 - Steroid yapıda olanları için sitoplazma,
 - Tiroid hormonları için çekirdekte

■ **Hormonların salgılanmasının düzenlenmesi**

- *Hormonal*
- *Geri bildirim (feedback)* olayı
- *Negatif pozitif-geri bildirim*
- *Pozitif-geri bildirim* (çok sınırlı olarak)
- *Sinirsel*
- *Genetik*
- İstirahat sırasında ve bazen gün-içi ritim gösterecek şekilde bezlerden devamlı olarak hormon salgılanır; buna **bazal salgılama**

Hormonların sınıflandırılması

- **Peptid veya glikoprotein hormonlar**
 - Hipotalamustan salınan hormonlar, hipofizden salınan hormonlar, insülin, glukagon, eritropoietin, relaksin, kalsitonin, anjiyotensin, parathormon, kininler
- **Amino asit veya amin hormonlar**
 - Adrenalin, tiroksin, triiyodotironin
- **Steroidler**
 - Erkeklik ve dişi hormonları, vitamin D
- Hormonlar çözünme özelliklerine göre de
 - Suda çözünenler (peptid ve amino asit yapıları hormonlar)
 - Yağda çözünenler (steroid hormonlar)

■ Hormonların sentezini engelleyen maddeler

- Bezde tahribat yapan veya hormonların sentezini doğrudan engelleyen birçok madde vardır
- Bu maddelerden özellikle
 - steroid hormon sentezini engelleyen maddeler (metirapon, aminoglutetimid, amfenon B, trilostan, finazterid, mitotan),
 - tiroid bezi hormon sentezini engelleyenler (tiourasil, metimazol, propiltiourasil, metiltiourasil gibi)
 - insülin sentezini engelleyenler (alloksan, streptozotosin gibi) önem taşırlar

Hipotalamus ve Hipofiz Hormonları

- Hipotalamus–hipofiz arasında çok yakın ve önemli anatomik ve fizyolojik ilişki
 - *saliverici*
 - *saliverilmeyi engelleyici hormonlar*
- *Hipotalamo–hipofiz portal sistem* diye bilinen kanallara saliverilerek hipofize taşınırlar
- Hipotalamustan 6'sı ön hipofizi uyaran ve 3'ü de baskı altına alan 9 hormon saliverilir

Gonadotropin saliverici hormon (GnSH)

■ Özellikleri

- GnSH on amino asitli bir peptiddir
- **Farmakokinetik**
- GnSH'un plazma yarı ömrü 2–12 dk

■ Etkisi

- FUH ve LH'un saliverilmesini artırır
- Etkisi kızgınlığın folliküler döneminde daha belirgindir.
- Çok etkin bir maddedir
- GnSH'un uzun etkili bazı sentetik türevleri (buserelin, gonadorelin, leuprolid gibi) hazırlanmıştır
- *Kimyasal kısırlaştırmaya* (overektomi, orşiektomi)
- GnSH'un söz konusu etkileri dönüşümlüdür

■ Kullanılması

- GnSH ineklerde yumurtalık kistlerinin sağaltımında
- Parenteral olarak 0.1 mg miktarda bir sefer veya 2–4 hafta arayla iki sefer uygulanması
- Hormon koyunlarda mevsim dışı gebeliği teşvik etmek için 4–5 gün süreyle Kİ yolla 0.1 mg/hayvan miktarda
- Erken puberta ve yumurtalık veya testis tümörlerinin sağaltımında
- Erkek ve dişilerde gebelik önleyici olarak

GnSH analogları

- GnSH'un etkisi kısa süreli olması sebebiyle, uzun etkili sentetik türevleri hazırlanmıştır
- Genellikle Dİ, DA ve burun yoluyla uygulanırlar
- Plazmada daha uzun süre kalırlar
 - Leuprolidin yarı ömrü 3 gün dolayında
- Başlıca böbrekte yıkımlanır
- Vücuttan idrarla atılırlar

Gonadorelin

- Beyaz–sarı beyaz renkte tozdur
- Sığırlarda Kİ veya Dİ yolla 100–500 µg miktarlarda kullanılır.

Buserelin

- Yumurtalık kistleri ve kızgınlıkla ilgili durumlarda parenteral yollarla tek veya iki kez uygulanır.
- Anöstrusta, Yumurtlamanın gecikmesinde, Yumurtalık kistlerinde

Fertirelin

- İlaç asetat halinde yumurtalık kistlerinde

Lecirelin

- LH saliverici etkisi daha belirgin olan GnSH analogudur
- Yumurtalık kistlerinin sağaltımı ve yumurtlamayı teşvik etmek için

Büyüme hormonu saliverici hormon (BH–SH)

- Hipofizden BH'un sentezi ve saliverilmesini
- Hipofizde asidofil hücrelerin zarında bulunan reseptörleri etkiler

- BH-SH ineklerde süt verimini artırmak
- Sığırlarda gelişmeyi hızlandırmak için de kullanılır

Somatostatin (BH-SEH)

- Hipotalamus dışında vücutta birçok yerde bulunur
- Hormon etki süresinin kısa olması sebebiyle, klinikte çok az kullanılır
- Uzun etkili bazı sentetik analogları bu amaçla kullanılabilir
 - *Oktreotid* bunlardan birisidir

Tirotropin saliverici hormon (TSH)

- Tiroid bezini etkilemesi yanında, beyinde NM madde olarak da görev yapar
- Dolaşım şokunda da kullanılır

Kortikotropin saliverici hormon (KSH)

- İnsanlardaki KSH'un amino asit sırası koyunlardan elde edilen hormona eşittir

Hipofiz Hormonları

- Hipofiz bezi embriyolojik olarak iki kısımdan oluşur;
 - Ağız dış derisinden gelen *adenohipofiz*
 - Beyin tabanından gelen *nörohipofiz*
- *Asidofil*, *bazofil* ve *kromofoblar* hücreler
 - Asidofil hücreler
 - BH ve prolaktin
 - Bazofil hücreler
 - KTH, TUH ve gonadotropinler
 - Kromofoblar
 - Hormon salgılama özellikleri yok

Gonadotropinler

- Yumurtalık ve testisleri (gonadlar) etkilerler
- 5 gonadotropin mevcuttur
- Bunlardan 2'si hipofizden
 - *Folikül uyarıcı hormon* (FUH)

• *Lüteinleştirici hormon (LH)*

- 3'ü de plasentadan
 - *Koriyonik gonadotropin,*
 - *Koriyonik follikül uyarıcı hormon,*
 - *Gebe kısrak serumu gonadotropini*

Hipofiz bezi gonadotropinleri

- FUH ve LH
 - Sperma üretimi, yumurtlama ve cinsiyet hormonların sentezini düzenlerler
- Folikül uyarıcı hormon (FUH)**
- FUH dişilerde folliküler gelişmeyi, erkeklerde seminifer kanallarda sperma üretimini teşvik eder
 - Hormon Leyding hücrelerini etkilemez
 - Hipofizden elde edilen FUH'un veteriner sağaltımda sınırlı bir kullanımı vardır

Lüteinleştirici hormon (LH)

- Dişilerde yumurtanın olgunlaşması, yumurtlama, sarı cismin gelişmesi ve östrojen salgılanmasını
- Erkekte testisteki Leyding hücrelerini etkileyerek, testosteron sentezi ve salgılanmasını sağlar;
 - *İnterstisyel hücre uyarıcı hormon (ICSH)*
- LH veteriner sağaltımda sık kullanılır

Plasenta kaynaklı gonadotropinler

Koriyonik gonadotropin (KG)

- İnsan koriyonik gonadotropini (HCG, hCG)
- Gebeliğin 50. gününde doruk değerine ulaşır ve bundan sonra giderek azalır

Gebe kısrak serumu gonadotropini (GKSG, PMSG)

- Hormon at kanında gebeliğin 40–140. günleri arasında ve 80. günde doruk yoğunlukta
- Uzun etkili bir maddedir

Gonadotropinlerin kullanılması

■ Dişilerde

- Folliküler gelişmeyi hızlandırıp yumurtlamayı sağlamak
- Kızgınlığı istenen zamana ertelemek
- Yumurtalık kistlerini sađaltmak
- Çok yumurta elde etmek

■ Erkeklerde

- Kriptorşizmi sađaltmak
- Sperma üretimini artırmak
- Cinsel isteđi teşvik etmek

Gonadotropinlerin istenmeyen etkileri

■ Alerjik tepkimeler

Kortikotropin (Kortikotropik hormon, KTH veya adrenokortikotropik hormon, AKTH)

- Kortikotropin adrenal kabuğun *fassikulata bölgesini* etkileyerek kortizol, kortizon, kortikosteron, aldosteron ve birçok zayıf etkili androjenik maddenin sentezi ve salıverilmesini artırır
- Hormon başlıca hipofiz bezi yetmezliğinin sağaltımı ve adrenal bez yetmezliğinin tanısında kullanılır

Büyüme hormonu (BH, GH)

- BH canlıda tüm hayatı boyunca anabolik etki gösterir
- Klinik olarak kullanımı son derece sınırlıdır
- Çok pahalı ve türe özeldir
- Sentetik türevleri hayvanlarda gelişmenin hızlandırılması, yemin değerlendirilmesi ve süt üretiminin artırılması için kullanılabilirler
- İnsanlarda anabolik, boyun uzatılması ve fiziki gücün artırılması için yararlanılabilir
- İnsanlarda önemli bir diğer kullanım yeri de hipofiz cüceliğidir

Prolaktin (luteotropin, mammotropin, luteotropik hormon)

- Gebelik sırasında meme bezlerinin süt salgılanmasına hazırlanması ve doğumu takiben de bunun sürdürülmesidir

Lipotropinler (LPH)

- İnsan hipofizinde bulunan bu lipotropinlerin önemi henüz iyi anlaşılamamıştır
- **Endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler**

Tirotropin

- Tiroid bezini etkileyerek, iyodun alınması, tiroid hormonlarının sentezi ve saliverilmesi
- Tiroid görev testi ve köpeklerde *akantozis nigrikansın* sağaltımında kullanılır

Melanosit uyarıcı hormon

- Melanositlerde *melanin* sentezini uyarır; gözün karanlığa uyumu ve retinen sentezinde de rol oynarlar

Nörohipofiz hormonları

Antidiüretik hormon (ADH, Vasopressin)

- Salgılanması; vücudun su oranıyla doğrudan ilişkilidir
- Kullanılması;
 - Vasopressin tannat Kİ yolla 0.2 Ü/kg miktarda uygulanır ve etkisi 1–2 gün sürer
 - **En önemli kullanım yeri şekerless şeker hastalığının (Diabetes insipidus) tanısı ve sağaltımıdır**

Oksitosin

- Veteriner sağaltımda doğuma yardımcı olmak için
- Sezeryan ameliyatlarından sonra uterus hareketlerini teşvik etmek, bağlantısı gevşemiş yavru zarlarının atılmasını çabuklaştırmak, uterustaki

- döküntülerin çıkarılmasını kolaylaştırmak, doğumu takiben uterusun eski halini almasını hızlandırmak ve sütün indirilmesini sağlamak
- Meme bezi hastalıklarının sağaltımında memelerin boşaltılmasını sağlamak

Üremeyi Etkileyen Hormonlar

- Erkek ve dişide gonadlar belli sayıda hormon sentezler ve salgılar
- Hayvanlarda gonadal hormonlar; üreme ve gelişme
- Gonadal hormonlar;
 - Erkekte testosteron,
 - Dişide östradiol-17 β ve progesteron

Erkek Cinsiyet Hormonları

- Rat dışındaki tüm hayvanlarda bulunan doğal hormon *testosteron*dur
- Birçok yarı-sentetik ve sentetik türevi ile esterleri
- Dikme tablet şeklinde DA yolla uygulanan testosteron tabletleri 6-8 ay süreli hormonal etki oluşturabilir
- Etkileri *androjenik* ve *anabolik*
- En önemli yan etkileri, özellikle uzun süreli sağaltım sırasında dişiler ve çocuklarda dönüşümsüz olabilen erkeksi belirtiler

Boldenon

Nandrolon

Stanozolol

Sildenafil sitrat

Androjen antagonistleri

- Östrojen ve progestinler
- Testosteron ve dihidrotestosteron reseptörlerini kapatan maddeler
 - *Delmadinon asetat, siproteron asetat, flutamid*

Östrojenler

- Bitki ve hayvanlarda yaygın şekilde bulunur
- ***Doğal östrojenlerin birçok yarı-sentetik türevidir***
 - *Etinilöstradiol* ve *mestranol*
- Dişide, meme bezi kanalları, yardımcı üreme organları ve tubüler üreme kanalı ile kızgınlığın psikik ve fiziki belirtilerinde
- Uterusun hareketleri ve oksitosine duyarlılığı
- ***Gebelik önleyici***
- ***Anabolik amaçla kullanılır***

- **Östrojen antagonistleri**
 - Östrojen reseptörleri ile birleşen ***Klomifen***

Progesteron (Progestinler)

- Yumurtalıktaki sarı cisimde sentezlenip salıverilir
- Sentetik progestinler
 - Progesterondan hareketle hazırlanan bileşiklerin en önemlisi ***klormadinon aasetat***
- Yavru atma tehdidinin giderilmesi
- Kızgınlığın baskı altında tutulması
- Doğumun geciktirilmesi
- Meme tümörlerinin geriletilmesi
- Kızgınlığın istenen zamana kadar ertelenmesi

Adrenal Steroidler, Steroid Türevleri ve Antagonistler

- Adrenal bez embriyolojik ve görev yönünden iki farklı kısımdan (kabuk ve öz kısmı) yapılmıştır
- Öz kısmındaki kromafin hücrelerde
 - Katekolaminler
- Kabukta ise yaşam için mutlaka gerekli olan hormonlar
- Adrenal kabuktan 50'den fazla hormon
 - **Glukokortikoid**
 - *Şeker, yağ, protein, yangı*
 - **Mineralokortikoid**
 - *Su ve elektrolit*

Glukokortikoidler

- Başlıca GK'ler **kortizol** (hidrokortizon) ve **kortikosterondur**
- Bugün hemen hemen tümü sentetik olarak
- Tüm KS'ler 21-karbonlu pregnan çekirdeği
- Kortizon, yangı önleyici olarak kullanılan ilk GK'dir
- İlaçların uygulaması ağız, parenteral ve yerel olarak

Etkileri

- Çok sayıda ve değişik fizyolojik ve farmakolojik etkileri
 - Şeker metabolizması
 - Protein metabolizması
 - Yağ metabolizması
 - Elektrolit ve su dengesi
 - Kalp-damar sistemi
 - Böbrek, iskelet kasları ve sinir sistemi
- Çevredeki değişikliklere karşı canlının dayanma veya uyum yeteneğini artırır
- Bu bezin çıkarılması veya tahrip edilmesi durumunda yaşam ancak son derece kontrollü şartlarda sürdürülebilir

Yangı önleyici etkileri

- Doğal ve sentetik GK'ler etkeni ne olursa olsun bağ dokuyu baskı altına alarak, yangı olayını hafifletir veya önler
- Yangının ana belirtileri olan yerel ısı artışı, kızarıklık, şişme, ağrı ve görev kısıtlamasını engellerler
- GK sağaltımı mutlaka uygun bir antibiyotikle birlikte yapılmalı

GK'ler kullanılırken dikkat edilecek hususlar

- Hormonların dozu mümkünse hastaya göre ayarlanmalıdır
- Tüm mikrobiyal hastalıkların sağaltımında dikkatli olmalı ve mutlaka kemoterapötiklerle birlikte
- Gebe hayvanlarda dikkatli olmalıdır
- Aşılamalarda bağışıklığın gelişmesini baskı altına alabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır
- Göz hastalıklarının sağaltımında sentetik GK'ler
 - Prednizolon, metilprednizolon, deksametazon

Kullanılmaları

- Hormonal ve hormonal nitelikli olmayan birçok hastalığın sağaltımında
 - Suistimal edilecek ölçüde geniş biçimde uygulanırlar
- *Adrenal yetmezlik*
- *Diğer kullanım yerleri*

At

- Çeşitli tipteki topallıkların sağaltımında
 - Kronik olaylarda etkileri daha zayıftır
- Pupil genişleticiler ve/veya antibiyotiklerle birlikte göz ve göz kapağı

Gevişenler

- Eklem, bursa ve tendo kılıfı hastalıkları
- En önemli kullanım yerlerinden birisi ketozis

Köpek-kedi

- Değişik tipteki eklem hastalıklarının sağaltımında
- Ekzemanın sağaltımında değişik ama genellikle iyi sonuç
- Dış kulak ve göz hastalıklarının sağaltımında

İnsan

- Akut ve kronik adrenal bez yetmezliği, artrit, astma, göz hastalıkları, kalın bağırsak iltihabı, deri hastalıkları, ...
- **Kortizon asetat**
 - İlk kullanılan GK'lerden
 - Vücutta kortizola çevrildikten sonra etkinlik kazanır
- **Kortizol (Hidrokortizon)**
 - Adrenal bezden salgılanan başlıca GK'dir
- **Deksametazon**
 - Beyaz renkte, kokusuz, suda çözünmeyen, kristalize tozdur
 - Deksametazon MK etkinliği olmayan ve etkileri bakımından prednizolona benzeyen güçlü bir GK'dir
- **Prednizon**
 - kortizonun hidrojensiz türevidir
 - Yangı önleyici gücü kortizolünkinin birkaç katıdır
- **Prednizolon**
- **Metilprednizolon**
- **Betametazon**
- **Triamsinolon**

Mineralokortikoidler

- Adrenal bezin (kabuk kısmı) yaşam için mutlak anlamda gerekli olması *aldosterondan* ileri gelir
- Vücutta sodyumun tutulmasına, potasyum, hidrojen ve amonyum iyonlarının atılmasına
- Kronik interstisyel böbrek yangısının sağaltımında
- Veteriner hekimlikte adrenal bezin yetmezlikleri
- **Aldosteron antagonistleri**
 - Spironolakton, Kanrenon
 - İdrar miktarını artırmak için

İnsülin, Kan Şekerini Düşüren İlaçlar ve Glukagon

- Pankreas; iç ve dış salgı yapabilen bir organdır
- Dış salgısında sindirim sistemi için önemli
 - *Tripsin, lipaz, karboksipeptidaz, amilaz, kemotripsin, fosforilaz*
- İç salgısında şeker metabolizması için önemli
 - *İnsülin, glukagon*

İnsülin

- Pankreasın β -hücreleri tarafından sentezlenir
- Kan glikoz düzeyinin yükselmesini takiben 30 sn içinde β -hücrelerinden insülin salıverilir
- Genellikle parenteral olarak uygulanır

Kullanılması

- Günümüzde kullanılan insülin preparatları genellikle domuz ve sığırlardan elde edilmektedir
- Şeker hastalığı hayvanlar için önemi az ve sık rastlanmayan bir hastalıktır
 - Ancak, yaşlı köpek ve kediler ile çok seyrek olarak sığırlarda
 - Hızlı etkili insülin çeşitleri, köpeklere 1–2 Ü/kg ve kedilere 0.5 Ü/kg dozda uygulanır
- Alloksan, Streptozotosin
 - Deneysel olarak şeker hastalığı oluşturmada

Glukagon

- Pankreastaki α -hücrelerinden salgılanır
- Glukagon ile insülin zıt etkili olan iki hormondur
- İnsülin koması ve dolaşım şokunun sağaltımında kullanılır

Tiroid Hormonları ve Antitiroid Maddeler

- Memeli hayvanlarda Tiroid bezinden salgılanır
- Yapı ve özellikleri birbirine çok yakın 2 hormon
 - Tiroksin (tetraiyodotironin, T4)
 - Triiyodotironin (T3)
- Canlının yaşamını devam ettirmesi için mutlak gerekli
- Tiroid bezi tam anlamıyla kandaki iyodun yakalanması için bir tuzak yeri
- T3 ve T4 hormonları %99 oranında plazmada bulunan *tiroid bağlayıcı globüline*

Etkileri

- Hücre düzeyinde yükseltgenme olaylarını (oksijen varlığında) artırarak enerji oluşumunu
- Süt verimi ve üreme üzerinde yararlı etkileri
- Yağ, protein ve şeker ara metabolizması
- Yüksek dozlarda verildiklerinde glukoneogenezis
- Fazla salgılanmaları sinirlilik ve huzursuzluk

Kullanılması

- Kas güçsüzlükleri, uyuşukluk, kıl örtüsü ve renginin bozulması, yağlanma, kısırlık
- Evcil hayvanlarda tiroid noksanlığını engellemek için yemlerdeki iyot miktarı 0.1–0.2 ppm

Tiroksin sentezini engelleyen maddeler

- Tiyourasil, metimazol, karbimazol
- *Crucifera* bitkisi tohumları (keten tohumu gibi) veya bazı bitkilerde (lahana, şalgam vb) bulunan
 - *Progoitrin, goitrin*
- Beze iyot girişini bozan maddeler
 - Tiyosiyanat, **perklorat**, nitrat, floroborat, florosulfona, diflorofosfat
- Radyo-etkin iyot
- İyodürler

Kalsitonin

- Tiroid bezindeki parafoliküler hücrelerde
 - C-hücreleri
- Sentezi ve salgılanması, kan kalsiyum seviyesi ile düzenlenir
- Genellikle parathormona zıt etkiler oluşturur
 - Vitamin D zehirlenmesi
 - *Paget hastalığının* (osteitis deformans) özel ilacıdır

Parathormon

- Tiroid bezinin dört ayrı ucunda veya bazı türlerde içine gömülü halde bulunan bezler tarafından salgılanır
- İlaç olarak kullanılan parathormon genellikle kasaplık hayvanlardan elde edilir
- Etkinliği ünite olarak değerlendirilir.
- Parathormonun türevleri sentetik olarak
- Kanda kalsiyum düzeyinin azalması geri bildirim mekanizmasıyla parathormon salgılanmasına
- Parathormon parenteral yollarla uygulanır
- Kanda kalsiyum miktarının artmasına ve fosfor seviyesinin azalmasına neden olur
- Basit mideli hayvanlarda bez çıkartıldığında ölüm kaçınılmazdır
- Doğum sonrası süt humması ile köpek ve kedilerdeki eklampsinin sağaltımı ve önlenmesinde en etkili ve uygun yöntem parenteral yolla kalsiyum ve vitamin D uygulaması, parathormon bu amaçlarla seyrek