

YEREL HORMONLAR



Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Yerel Hormonlar

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

Yerel Hormonlar

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, somatastatin...

Histamin ve Antihistaminikler

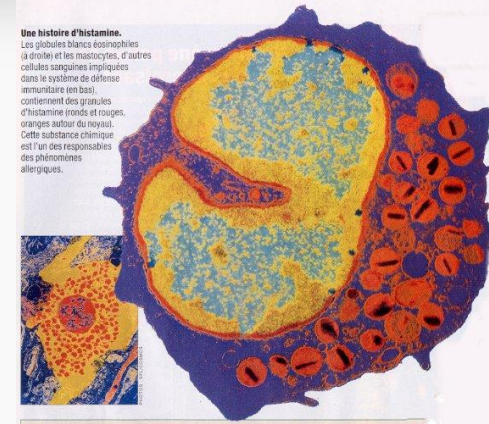
- Biyolojik amin
- İlk kez 1907'de histidinin dekarboksilasyonu ile
- Hayvansal, bitkisel dokular, besin ve içeceklerde

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

Histamin ve Antihistaminikler

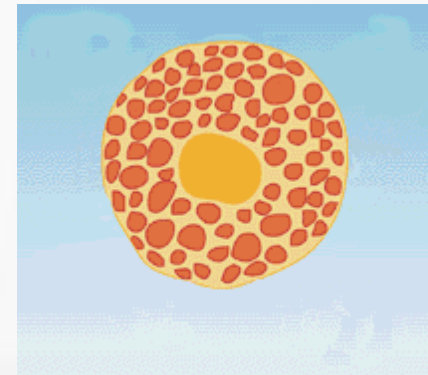
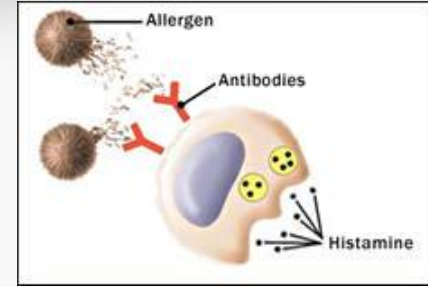
- Türler arası farklılıklar var
 - Keçi ve tavşan kanında oldukça çok
- **Vücutta 3 Yapıda yerleşir**
- *Mast hücreleri*
 - Bağ doku hücreleri; esas depo yerleri
- *Nöronal sistem*
 - MSS, bazı çevresel sinir uçlarında
 - En yoğun hipotalamusta
- *Diğer hücrelerde*
 - Mide-bağırsak, çoğalan hücrelerde



Histamin ve Antihistaminikler

Sentez, depolanma ve saliverilme

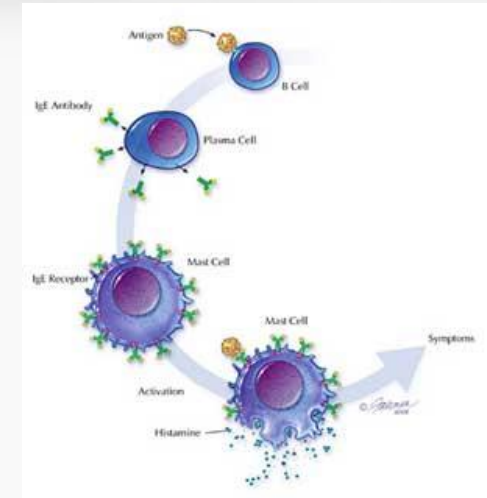
- Mast hücreleri ve diğer yapılarda
 - Histidinin dekarboksilasyonu ile sentez
- Öncelikle mast hücrelerinde depolanır
 - Kanda bazofillerde de depolanır
 - Eozinofil/nötrofil cezbedici faktör ile birlikte
- Anaflaksi, allerji, çeşitli ilaçlar, hayvansal zehirler, toksinler, asit/alkaliler ile saliverilme
- Saliverilmesinde Ca da etkili
 - Anaflaksi ve alerji
 - Otonomik uyarı
 - Fiziksel etkiler
 - İlaç, diğer maddeler, hayvan zehirleri



Histamin ve Antihistaminikler

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 plexus ve nöronlarda
- H1, H2 damarlarda aynı yönde etki (genişleme)



Histamin ve Antihistaminikler

Farmakokinetik

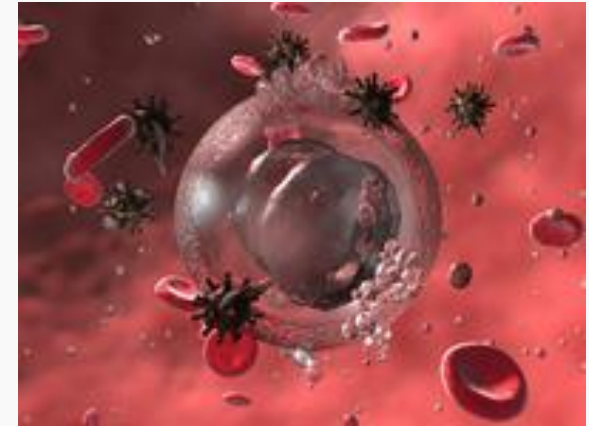
- Ağızdan ve parenteral çabuk emilir
- Bağırsaklarda diamin oksidaz ile BT
- BT – metillenme ve yükseltgenme ile

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

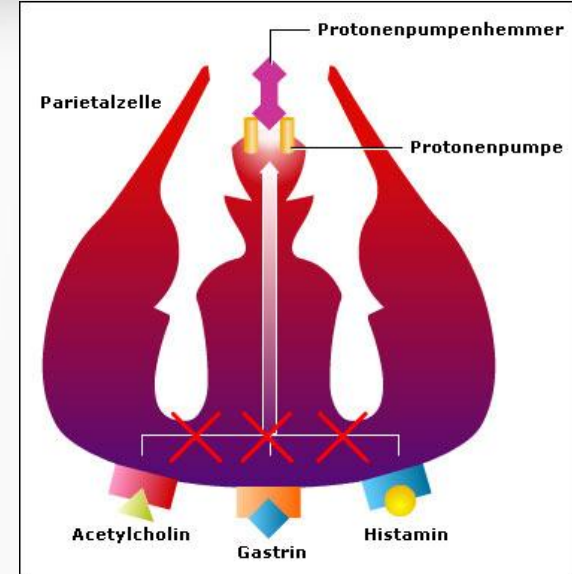
Histamin ve Antihistaminikler

- *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



Histamin ve Antihistaminikler

- *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*



Histamin ve Antihistaminikler

Zehirliliđi

- 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



Histamin ve Antihistaminikler

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



Histamin ve Antihistaminikler

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 yapıli bileşikler
 - Siproheptadin, klorbenzepam, klemizol

Histamin ve Antihistaminikler

Farmakokinetik

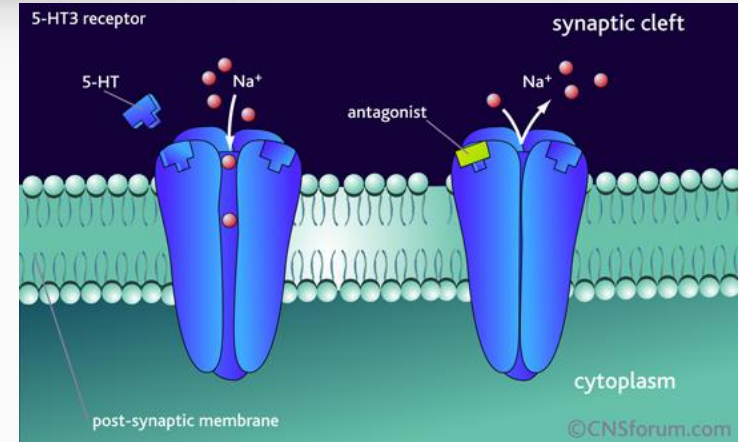
- Ağızdan ve parenteral yolla
- MSS üzerine önemli etki
- Atılma böbreklerden

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



Histamin ve Antihistaminikler

İstenmeyen etkiler

- Yatışma-uyuşukluk hali
- Dikkat isteyen işlerde kullanılmamalı

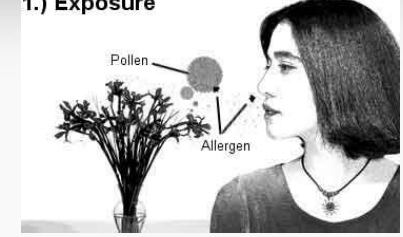
İlaç etkileşimleri

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

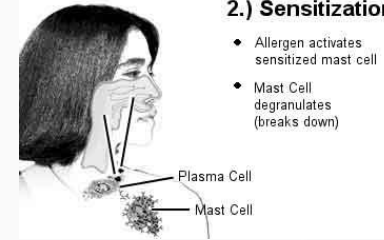
Kullanılma

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

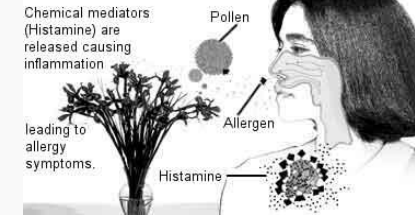
1.) Exposure



2.) Sensitization



3.) Re-Exposure/Histamine Release



4.) Allergic Response

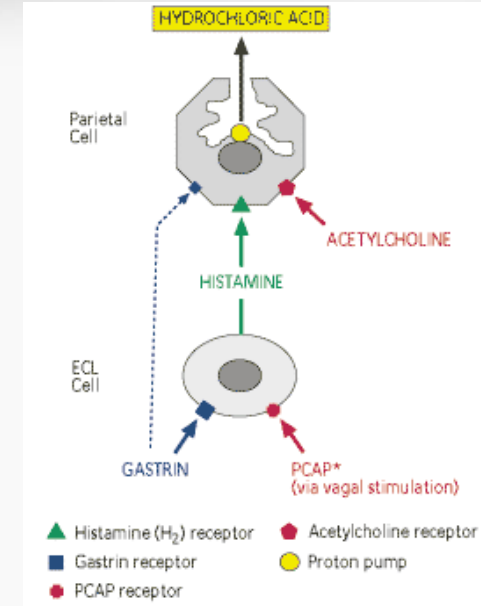


Histamin ve Antihistaminikler

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



Histamin ve Antihistaminikler

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

Histamin ve Antihistaminikler

Etkileri

- Mide asit salgısını azaltır ve önlerler
- Atropin etkisini güçlendirir

İlaç etkileşimleri

- Simetidin ME etkinliğini baskılar

Kullanılma

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

Histamin ve Antihistaminikler

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

Histamin ve Antihistaminikler

Mide asit pompası etkinliğini engelleyenler

- Histamin ile ilgisi yok
- *Omeprazol* (asit ve proton pompası)
- 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 maddeler
- 20 karbonlu doymamış yağ asidi - Prostanoik asit
- Eikazonoidler adı da verilir
- Prostanoidler;
 - PG, PGI, Tx - *Siklooksijenaz*
 - LT - *Lipooksijenaz*
- İlk sentezlenen PG'ler



Prostanoidler

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

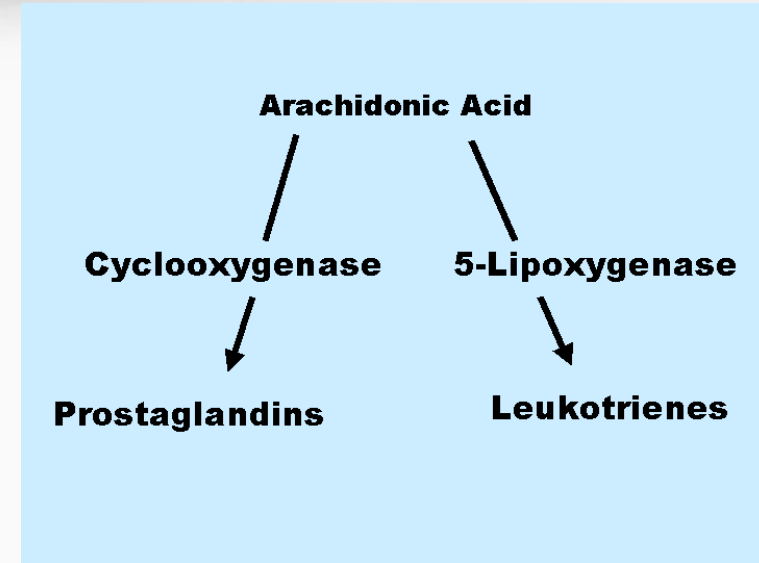
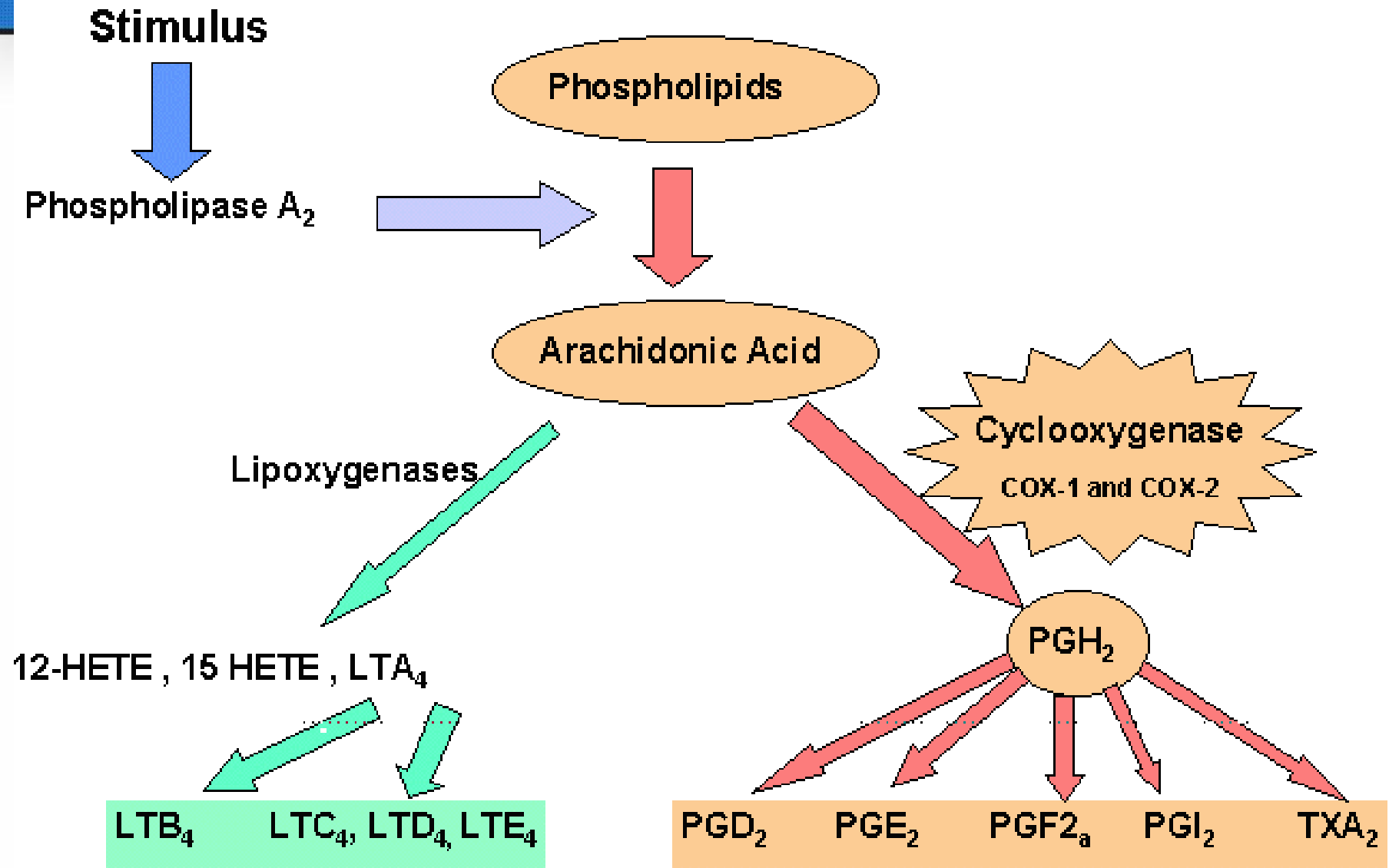


Figure 2 : Biosynthesis of eicosanoids



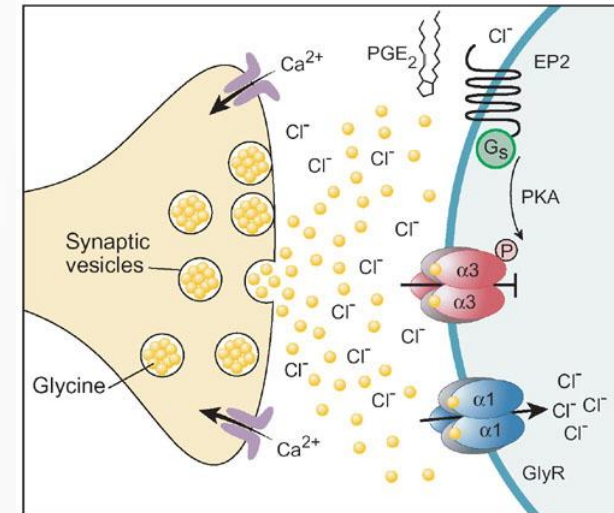
Prostanoidler

Biyotransformasyon

- Akciğer, böbrek, dalak, yağ doku ...

Etki şekilleri

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



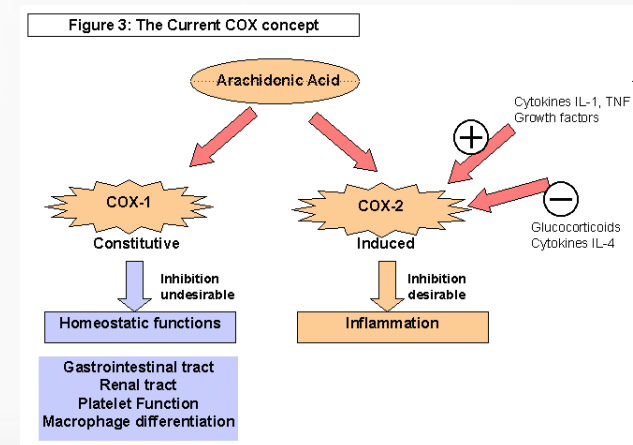
Giving pain a boost. Glycine binding to the $\alpha 3$ receptor normally triggers chloride ion movement into the target neuron, inhibiting its action. But PGE₂ binding to its receptor causes phosphate addition to the $\alpha 3$ receptor, blocking the chloride influx and thus boosting neuronal activity.

Harvey et al. (2004) Science 304:884-887

Prostanoidler

Etkileri

- Üreme sistemi
 - PGE ve PGF; oksitosin benzeri etki
 - PGF2 α ; 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



Prostanoidler

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

Prostanoidler

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

Prostanoidler

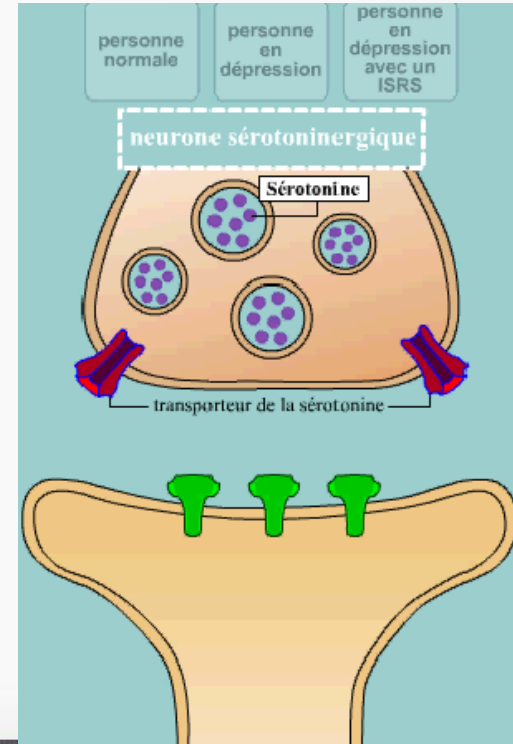
PG sentezini engelleyen maddeler

- 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
- Enterokromafin hücrelerinde (%90), MSS, Mast hücresinde (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



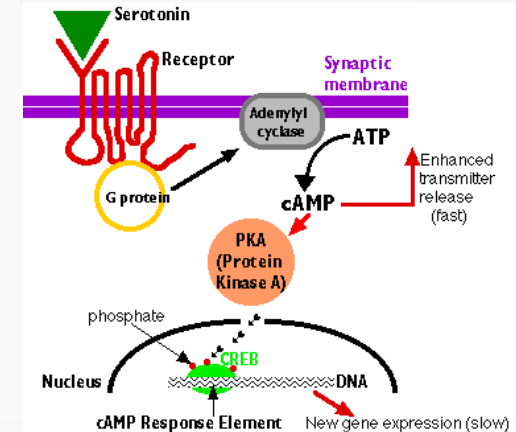
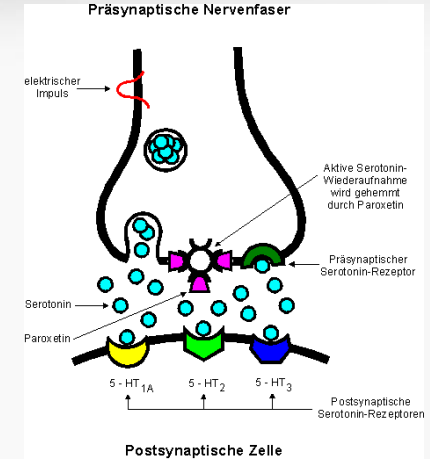
Serotonin ve Antagonistleri

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 ve Antagonistleri

Serotonin Antagonistleri

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

Metiserjid

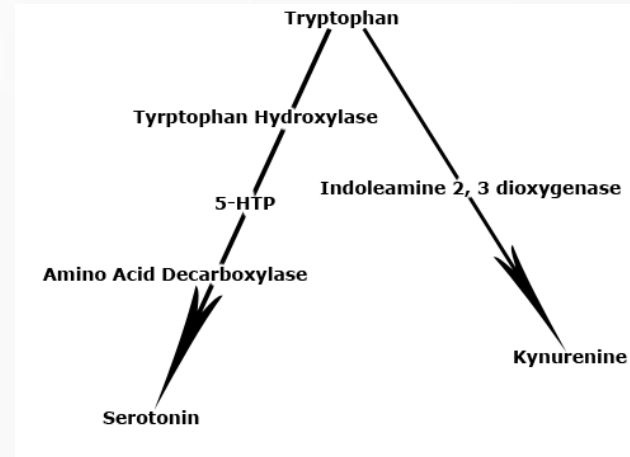
- Tam bir antagonist değil

Siproheptadin

- ***Serotoninin tam antagonisti***
- Migren ve mide kanserinde

Ondansetron

Ketanserin



Peptidler (Polipeptidler)

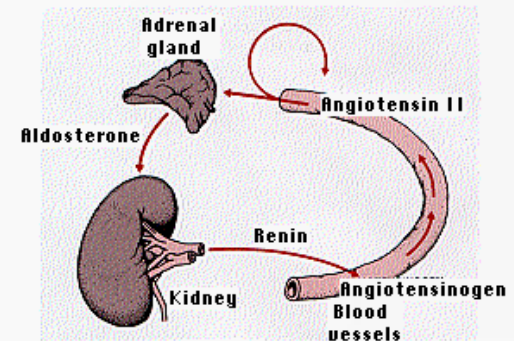
- Düz kas ve damarlarda etkililer
- Damar daraltıcı;
 - Anjiyotensin II, vazopressin (ADH), nöropeptid Y
- Damar genişletici;
 - Bradikinin, diğer kininler, atriyal sodyum atıcı peptid, VIP, kalsitonin

Peptidler (Poliipeptidler)

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



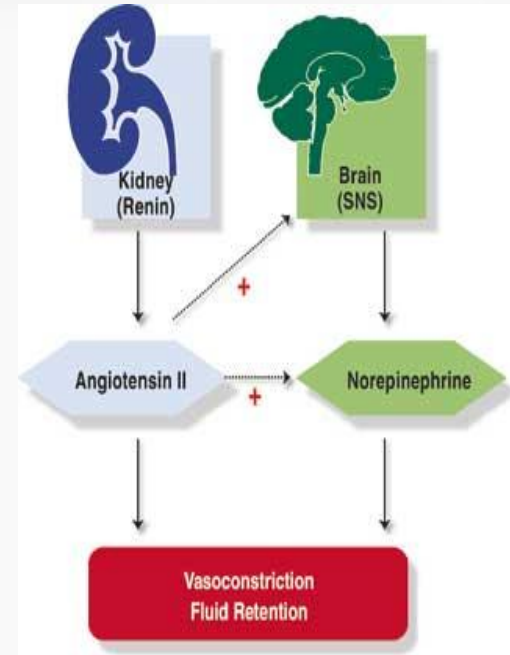
Peptidler (Polipeptidler)

Etkileri

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

Kullanılması

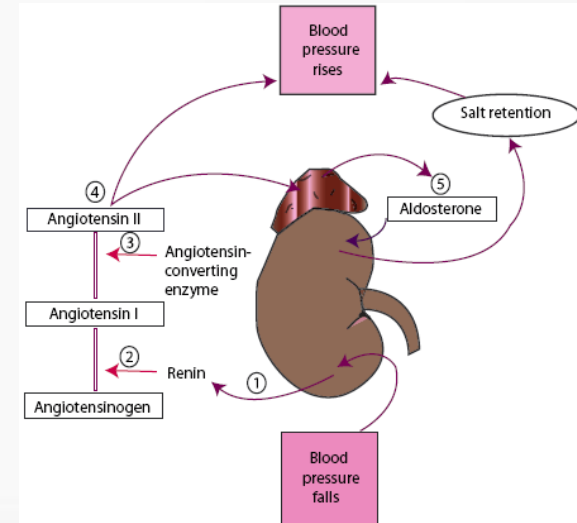
- İlaç olarak kullanımı sınırlı
- Kan basıncının ileri derecede düştüğü ve sempatik aminlerle sonuç alınamadığında



Peptidler (Poliipeptidler)

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,



Peptidler (Polipeptidler)

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

Peptidler (Poliipeptidler)

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

Sağlıklı Hayvan - Sağlıklı Gıda - Sağlıklı Toplum



Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi