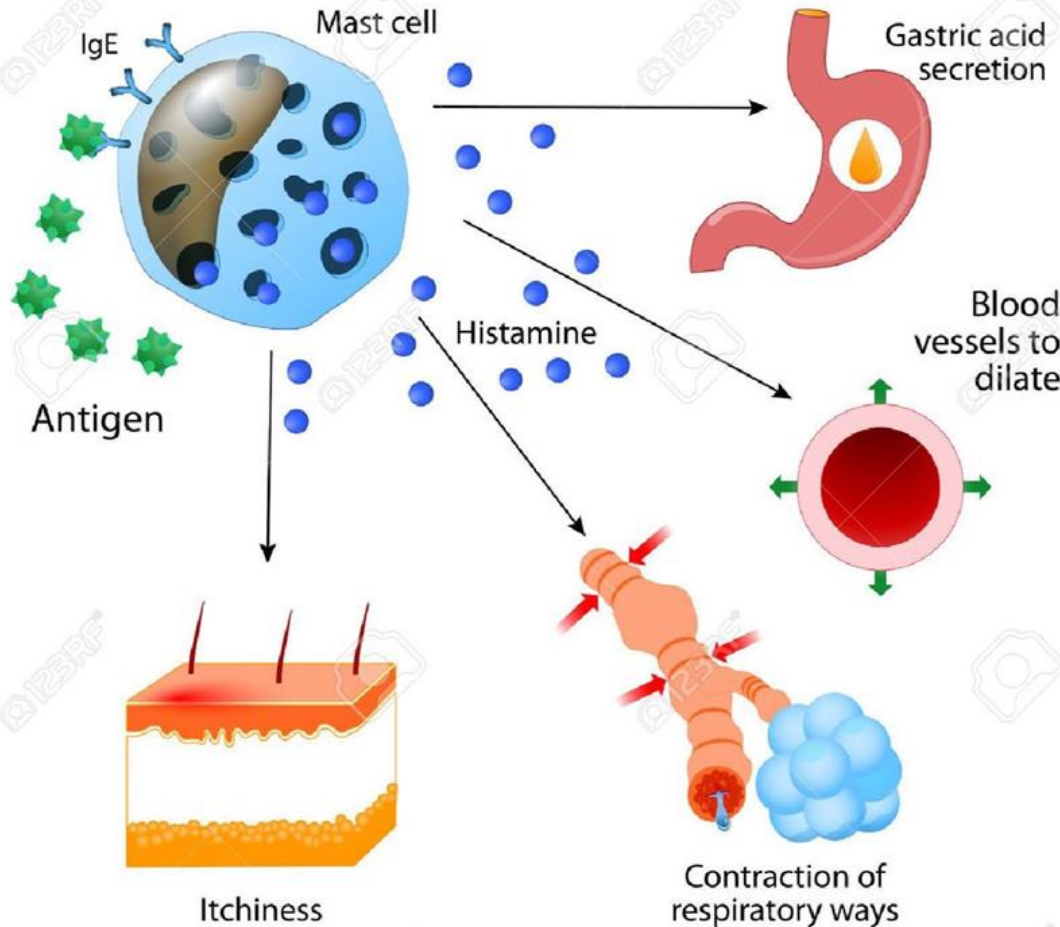


Yerel Hormonlar





Genel Bilgiler

- Latince olarak **auto** ve **akos** kelimelerinin birleşmesi ile oluşan **otakoidler** (yerel hormonlar) Türkçe'ye **kendi ilaç** olarak çevrilebilir.
- Etki ettiği dokularda sentezlendikleri için **yerel etki** gösterirler.
- Sistemik hormonlar bir salgı bezinde sentezlenirken, yerel hormonlar **birkaç dokuda sentezlenebilirler**.



Genel Bilgiler

- En önemli yerel hormonlar
 - histamin ve
 - prostaglandinlerdir.
- Başlıca görevleri
 - Yerel dolaşımı düzenlemek ve
 - Yangıya etki etmektir.



Genel Bilgiler

- Yapılarına göre 3 grupta incelenirler:
 - **Dekarboksile aminoasitler:** Histamin, Serotonin
 - **Peptidler:** Anjiotensinler, Kininler, Vazoaktif intestinal polipeptit (VIP), P-maddesi
 - **Eikozanoidler:** Prostaglandinler (PG), Lökotrienler (LT), Tromboksanlar (Tx), Prostasiklinler (PGI)



Genel Bilgiler

- Yerel hormonlar genellikle **dolaşıma geçmezler**.
- Geçseler bile **hızla parçalandıkları** için sistemik etki oluşturmazlar.
- PG'ler hemen **tüm hücrelerde sentezlendikleri** için **sistemik etki** meydana getirirler.



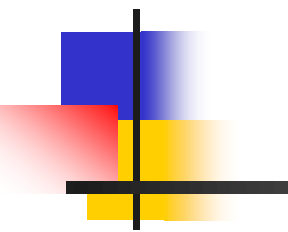
Genel Bilgiler

- Bağırsak hormonları
 - Etkileri bakımından **kısmen yerel** ve **kısmen de sistemik** hormonlara benzerler.
 - Hem yerel hem de sistemik etki oluşturabilirler. Aynı zamanda **NM madde** olarak da etki gösterirler.



Genel Bilgiler

- Bağırsak hormonlarının başlıcaları
 - Gastrin
 - Sekretin
 - Kolesistokinin
 - Gastrik İnhibitör Polipeptid (GIP)
 - Enteroglukagon
 - P-maddesi
 - VIP
 - Somatostatin
 - Nörotensin ve
 - Bombesin'dir.



Histamin ve Antihistaminikler



Histamin

- Tabiatta **doğal** olarak bulunan **biyolojik** bir amindir.
- **İlaç olarak önemli olmayıp** biyolojik ve farmakolojik etkileri nedeni ile incelenmiştir.
- Bir **çok dokuda** bulunmakla birlikte vücutta **düzensiz** olarak **dağılmıştır**.
- Dışarı ile ilişkisi olan deri, akciğer ve sindirim mukozası gibi **dokularda yüksek düzeyde** bulunur.



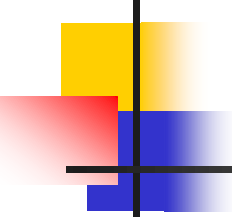
Histamin

- Histaminin vücutta bulunduğu yerler başlıca:
 - Mast hücreleri
 - Nöronal histamin
 - Diğer dokulardaki histamin



Histamin

- Mast hücreleri
 - Dokulardaki histaminin başlıca depo yerleridir ve doku hasarı yüksek olan yerlerde fazla miktarda bulunurlar.
 - Mast hücrelerinde histamin-heparin içeren veziküllerde depolanırlar.
 - Histaminin mast hücrelerinden ekzositozla salınır.
 - IgE mast hücre yüzeyinde yoğun bir şekilde bulunur. Alerjen bir madde ile karşılaşıldığında IgE molekülleri ve reseptörleri kümeleşerek histamin salıverilmesini sağlarlar.



Histamin

- Nöronal histamin
 - MSS ve bazı çevre sinirlerde histamin sentezlenerek uçlarında depolanır. Bu NM olarak görev yapar.
 - Hipotalamusta yüksek düzeyde bulunur.
 - MSS'de bulunan histamin rezerpin tarafından salıverilir.
 - Hipotalamustaki histaminerjik nöronlar
 - Vücut sıcaklığı
 - Kızgınlık
 - Beslenme ve
 - Uykunun düzenlenmesinde görev alır.



Histamin

- Diğer dokulardaki histamin
 - Mide bağırsak mukozası ile hızla çoğalan hücrelerde yüksek düzeyde bulunur.
 - Mide mukozasında enterokromafin hücreler histamini sentezleyip depolar ve mide asidinin salgılanmasını düzenlerler.



Histamin

- Anfilaksi ve alerji
 - Antijen ve antikor birleşmesi sonucu oluşan aşırı duyarlılık tepkimeleri mast hücrelerinden histamin salıverilmesine neden olur.
 - Vücuda giren antijen mast hücre ve bazofil zarında bulunan İgE ile birleşir.
 - Bunun sonucu hücre zarının Ca^{+2} iyonuna geçirgenliği artar ve histamin ekzositozla hücre dışına salınır.
 - Açığa çıkan serbest histamin damarlarda genişleme, kaşınma, düz kas kasılması ve ödeme sebep olur.



Histamin

- Anfilaksi ve alerji
 - Mast hücrelerinden histaminle beraber lökotrienler, prostaglandinler, TxA_2 , eozinofil ve nötrofil cezbedici faktörler ve trombosit ekinleştirici faktör de salınır.
 - Anafilaksi sırasında köpek ve kedilerde kan basıncında düşme, karaciğerde büyüme;
 - İnsanda kan basıncında düşme, bronşlarda daralma ve larenks ödemi meydana gelir.



Histamin

- Otonomik Uyarı

- Mast hücre yüzeyinde β -adrenerjik reseptörler, PGE reseptörleri ve histamin H_2 reseptörleri bulunur.
- Bu reseptörlerin agonistleri ile uyarılması sonucu histamin ve diğer maddeler mast hücrelerinden salınır.
- Kromolin mast hücre zarının dayanıklılığını artırarak histamin salıverilmesini azaltır.



Histamin

- İlaçlar, hayvan zehirleri ve diğer maddeler
 - Morfin, kodein, d-tübokürrarin ve atropin vb alkaloidler;
 - Polimiksin antibiyotikler;
 - Bazik proteinler;
 - Dekstran ve polivinilpirolidon gibi polimer bileşikler;
 - 48/80 maddesi (en güçlüsü) mast hücrelerini doğrudan etkileyerek histamin açığa çıkarırlar.



Histamin

- Fiziksel etkiler
 - Deriye basınç yapılması, çizilmesi veya çimdiklenmesi;
 - Soğuk ve sıcak gibi fiziksel faktörler mast hücrelerinden histamin salıverilmesine sebep olur.



Histamin

- Histamin reseptörleri

- Başlıca H_1 , H_2 ve H_3 olmak üzere üç reseptör bulunur.
- H_1 -reseptörleri düz kas, endotel ve beyinde;
- H_2 -reseptörleri mide mukozası, kalp kası, mast hücreleri ve beyinde;
- H_3 -reseptörleri ise presinaptik zarda beyin, miyenterik plexus ve diğer nöronlarda bulunur.
- H_1 ve H_2 -reseptörlerinin uyarılması damarlarda genişlemeye sebep olurken akciğer damarlarında daralma meydana getirir.



Histamin

- Histamin reseptörleri
 - H_1 -reseptörleri **klasik antihistaminiklerle**;
 - H_2 -reseptörleri **burimamid, metil amid, simetidin** gibi ilaçlarla;
 - H_3 -reseptörleri ise **tioperamid, iyodofenpropit** gibi yeni nesil antihistaminiklerle **antagonize edilir**.



Histamin

- Histaminin etkileri

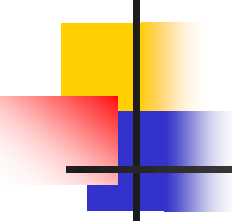
- **Kalp-damar sistemi:** Doğrudan etkisi ile bütün damarları genişletir. Beyin damarlarının genişlemesi şiddetli baş ağrısına neden olur. Deride kızarma meydana gelir. Akciğer damarları ise daralır. Damarların genişlemesi sonucu kan basıncında düşme meydana gelir. Dİ yolla fazla miktarda fizyolojik tuzlu su verilmesi hayat kurtarıcı olabilir. Damar geçirgenliğinin artması sonucu ödem meydana gelir. Kalp kası üzerindeki etkisi belirgin değildir. Kalpte ritmi bozar, koroner kan akımını hızlandırır.



Histamin

- Histaminin etkileri

- **Damar dışı düz kaslar:** Genel olarak düz kasları kasar. Solunum yolunda H_1 -reseptörü fazla olan türlerde daralma; H_2 -reseptörü fazla olan türlerde ise genişleme yapar. Genelde uterus kaslarını kasar. Bağırsak düz kaslarını kasarak, hareket ve tonusunu artırır.
- **Dış salgı bezleri:** Tüm salgıları artırır ancak mide salgısını artırıcı etkisi çok belirgindir. H_2 -reseptörlerinin uyarılması mide asidi ve pepsin salgısını artırır.



Histamin

- Histaminin kullanılması
 - Histamin bazı hastalıkların teşhisinde kullanılır.
 - **Aklorhidra:** Yeterli uyarıya rağmen mide asidinin salgılanmamasıdır.
 - **Feokromositoma:** Histamin uygulandığında kan basıncında düşme yerine yükselme gözlenir.
 - **Meniere:** Histamin uygulandığında iç kulaktaki damar genişlemesi sonucu, bu hastalıkta görülen baş dönmesi düzelir.
 - **Ciltteki duyu sinirlerinin kontrolü:** Deri içi uygulandığında hale şeklinde kızarıklık oluşmaması sinir tahribatını gösterir.



Antihistaminik İlaçlar

- Antihistaminik ilaçlar
 - Fizyolojik antagonistler
 - Metabolik antagonsitler
 - Histamin reseptör blokörleri ve
 - Mast hücre zarı dayanıklılığını artıran maddeler olarak sınıflandırılabilir.



Antihistaminik İlaçlar

- Fizyolojik antagonistler
 - Histamin tarafından meydana getirilen **düz kaslardaki genişlemeyi farklı reseptörleri etkilemek** sureti ile **kaldıran** ilaçlardır.
 - **Adrenalin, efedrin, izoprenalin** gibi sempatomimetikler bunlar arasında sayılabilir.
 - **Anafilaktik şokta hayat kurtarıcı** olabilmektedirler.
- Metabolik antagonistler
 - Histamini **metabolize** edip etkilerini ortadan kaldıran ***Histamin-N-metil transferaz*** bu ilaçlar arasında sayılır.



Antihistaminik İlaçlar

- H₁-reseptör blokörleri
 - Klasik antihistaminikler olarak da adlandırılırlar.
 - Yapılarına göre
 - Etanolamin türevleri (difenhidramin, dramamin)
 - Etilendiamin türevleri (antazolin, tripelennamin)
 - Alkilamin türevleri (klorfeniramin, bromfeniramin)
 - Piperazin türevleri (siklizin, meklizin, hidroksizin)
 - Fenotiyazinler (prometrazin)
 - Piperidinler (astemizol, terfenadin, akrivastin)
 - Diğerleri (siproheptadin, klorbenzepam, klemizol) olmak üzere yedi gruba ayrılırlar.



Antihistaminik İlaçlar

- H₁-reseptör blokörleri
 - Hem **ağızdan**, hem de **parenteral** yolla verilebilirler.
 - Karaciğerde **ilk geçiş etkisine** uğradıkları için ağızdan biyoyararlanımları düşüktür.
 - Histamin reseptörlerinin **yarışmalı antagonistleridir**.
 - H₁-reseptörlerinin uyarılması sonucu oluşan **damar genişlemesi, kan basıncının düşmesi, bronşların daralması, bağırsak tonusu ve hareketlerinin artması** gibi belirtileri **önlerler**.
 - **Mide salgısını artırıcı etkisini önleyemezken; tükürük ve bronş salgısını azaltırlar.**



Antihistaminik İlaçlar

- H₁-reseptör blokörleri
 - Bu ilaçların antihistaminik etkileri dışında
 - Antikolinerjik
 - Antiadrenerjik
 - Adrenerjik
 - Yerel anestezik
 - Kusma kesici
 - Antiserotonerjik
 - Yatıştırıcı ve
 - Antiparkinson etkileri de vardır.



Antihistaminik İlaçlar

- H₁-reseptör blokörleri
 - Fenotiyazin ve piperazinler kusmaya karşı kullanılır.
 - Difenhidramin, dimenhidrinat (dramamin), siklizin ve meklizin taşıt tutmasına karşı kullanılır.
 - Fenotiyazin ve etanolamin türevleri baş dönmesi ve Meniere hastalığının sağaltımında kullanılır.
 - Difenhidramin ve prometazin yatıştırıcı etkilidir.
 - Difenhidramin, mepiramin, prometazin ve antazolin yerel anestezi etkilidir.
 - Etanolamin ve etilendiamin türevleri antikolinergik etkilidir.



Antihistaminik İlaçlar

- H₁-reseptör blokörleri
 - Siproheptadinin antiserotonerjik etkisi vardır ve iştahı artırır.
 - Difenhidramin, orfenadrin ve klor fenokasamin parkinson hastalığının tedavisinde kullanılır.
 - En önemli yan etkileri yatışma ve uyuşukluk oluşturmalarıdır. Bu nedenle **dikkat isteyen işlerde çalışanlarda kullanılmamalıdır.**
 - Piperazin türevlerinin teratonerjik etkisi de vardır.



Antihistaminik İlaçlar

- H₂-reseptör blokörleri
 - **Peptik ülser** hastalığının sağaltımında kullanılırlar. Bu durumun düzeltilmesinde **klasik antihistaminikler etkili değildir.**
 - Başlıcaları
 - **Burimamid**
 - Metiamid
 - **Simetidin**
 - **Ranitidin**
 - **Famotidin** ve
 - Nizatidindir.



Antihistaminik İlaçlar

- H₂-reseptör blokörleri
 - Yarışmalı antagonizma oluştururlar.
 - En önemli etkileri mide asit salgısını azaltmalarıdır.
 - Atropinle birlikte kullanılmaları etkilerini güçlendirir.
 - Kolinergik kontrol edilen pepsin salgısını da azaltırlar.
 - İlaçların kullanımında görülen istenmeyen etkiler:
 - Baş ağrısı, baş dönmesi,
 - Kas ağrısı,
 - Bulantı, kusma, sürgün veya peklik,
 - Deri döküntüleri, kaşıntı ve
 - Cinsel istekte azalmadır.



Antihistaminik İlaçlar

- H₂-reseptör blokörleri
 - Genellikle **Beşeri Hekimlikte** kullanılırlar. Veteriner Hekimlikte kullanımları sınırlıdır.
 - İnsanlarda
 - **Oniki parmak bağırsağı** ve **mide ülserinde**,
 - **Zollinger-Ellison Sendromu**,
 - **Refluks özofajiti**
 - Akut erozyonlu **mide yangısı** ve **kanaması**
 - **Kronik pankreatit** gibi hastalıklarda geniş kullanım alanı bulurlar.



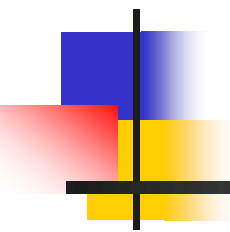
Antihistaminik İlaçlar

- Mast hücre zarı dayanıklılığını artıranlar
 - Histamin ve diğer yerel hormonların mast hücrelerinden salınımını önlerler.
 - Hangi alerjen madde olursa olsun IgE ve IgG antikorlarının eşlik ettiği astım, alerjik rinit ve alerjik konjunktivite karşı koruma sağlarlar.
 - Başlıcaları
 - Kromolin (disodyum kromoglikat) ve
 - Ketotifen'dir.
 - Kromolin astımın sağaltımı için koklatılarak solunum yolu ile verilir.



Antihistaminik İlaçlar

- Mide asit pompasının etkinliğini engelleyenler
 - Bu ilaçların antihistaminik özellikleri yoktur.
 - Sadece mide asit pompasını güçlü şekilde engelledikleri için burada bahsedilmişlerdir.
 - Omeprazol *H,K-ATPaz* asit pompasına güçlü bir şekilde bağlanarak mide asit salgısını engeller.
 - Yan etkileri azdır ve mide hareketlerini engellemez.



Prostanoidler



Genel Bilgiler

- 20 karbon atomlu yağ asitlerinden köken alan güçlü biyolojik etkinlikleri olan endojen maddelerdir.
- Prostanoidlere 20 anlamına gelen eikozanoidler adı da verilir.
- Başlıca:
 - Prostaglandinler (PG),
 - Prostasiklinler (PGI),
 - Tromboksanlar (Tx) ve
 - Lökotriener (LT) ve diğer lipooksijenaz türevleri olmak üzere dört gruba ayrılırlar.



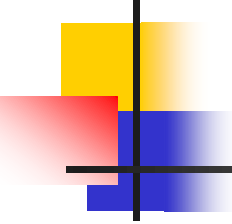
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Bu grup üyelerinden **birincil Prostaglandinler (PG)** olarak anılan
 - **PGE₂**,
 - **PGF_{2α}** ve
 - **PGD'ler** vücutta yüksek yoğunlukta bulunurlar.
- Yapıca **PG'lere** benzeyen **PGI'lerde** özellikle damar endotel hücrelerinde sentezlenirler. Akciğer damarlarından genel dolaşıma geçerler.
- **PGI'ler** **tromboz oluşumuna engel** olan prostanoidlerdir.



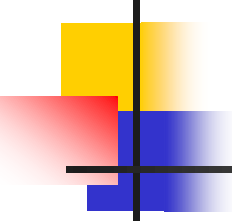
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Tx'lar yapı olarak PG'lere benzerler. Sadece trombositlerde sentezlenirler.
- Trombositlerin kümeleşerek, birbirlerine yapışmaları için;
 - Tx'lar
 - Adenozin difosfat (ADP) ve
 - Trombosit etkinleştirici faktör (PAF) gereklidir.



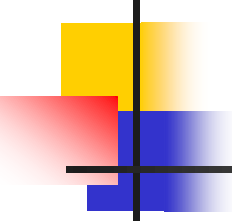
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Sentez ve saliverilmeleri
 - Hücre zarı yağ asitlerindeki fosfolipitlerden köken alırlar.
 - Sentezleri *fosfolipaz A₂* ve *fosfolipaz C* enzimleri ile başlatılır.
 - Diğer yerel hormonlardan farklı olarak dokularda birikip depolanmazlar.
 - İnsanlarda esansiyel yağ asitlerinden araşidonik asit prostanoidlerin ön maddesidir.



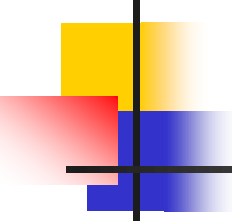
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Sentez ve saliverilmeleri
 - Araşidonik asitin üzerine *siklooksijenaz* enzimleri etki ederek prostanoidlerin ön maddesi PGG_2 oluşur.
 - *Peroksidaz* enzimi de PGG_2 'yi PGH_2 'ye çevirir.
 - *Siklooksijenaz* enzimlerinin aracılık ettiği bu tepkimeler *COX* enzim inhibitörleri (*aspirin*, *indometazin*) ile engellenir.
 - PGH_2 *PGD sentetaz* enzimi ile PGD_2 'ye; *PGE sentetaz* enzimi ile de PGE_2 'ye dönüştürülür.
 - PGH_2 *endoperoksidazlarla* $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'ya dönüştürülür.



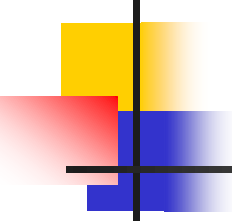
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Sentez ve saliverilmeleri
 - PGE_2 ise *PGE-9-ketoredüktaz* ve *15-hidroksiprostaglandin dehidrojenaz* enzimleri ile $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'ya dönüştürülür.
 - PGH_2 trombosit ve makrofajlarda bulunan *Tx sentetaz* enzimi ile TxA_2 'ye dönüştürülür.
 - PGH_2 'den damar endoteli ve düz kaslarda *PGI sentetaz enzimi* ile PGI sentezlenir.
 - PGI trombositlerin kümeleşmesini engeller ve düz kasları gevşetir.



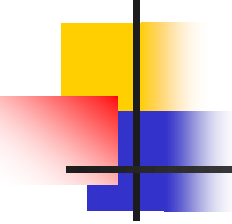
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Biyotransformasyonları
 - PGE ve PGF'ler
 - Sentezlendikleri dokularda ve
 - Dolaşıma geçtiklerinde
 - Akciğer,
 - Böbrek,
 - Karaciğer ve
 - Bağırsakta yıkımlanırlar.



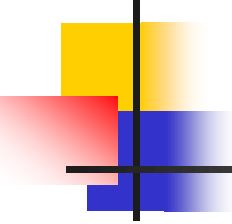
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Etki şekilleri
 - Hücrelerdeki **siklik nükleotidler** ve **kalsiyum** iyonları **aracığında** etkilerini gösterirler.
 - Prostaglandinler **hücre zarında bulunan reseptörlerine** bağlanırlar. Bu reseptörler
 - DP (PGD)
 - EP (PGE)
 - FP (PGF)
 - IP (PGI) ve
 - TP (TxA₂) olmak üzere 5 tipe ayrılırlar.



Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Etki şekilleri
 - DP ve IP reseptörlerin uyarılması düz kaslarda gevşeme ve trombositler üzerinde baskıya yol açar.
 - TP ve FP reseptörlerin uyarılması ise kasıcı ve uyarıcı etkinlik oluşturur.
 - PGI *adenilat siklazı* (AS) etkinleştiren reseptörleri etkileyerek trombositlerin kümeleşmesini engeller.
 - Endoperoksitler ve TxA_2 hücre içi Ca^{+2} salıverilmesini sağlar. Bu da AS'ın etkinliğini engelleyerek trombositlerin yapışmasını ve kümeleşmesini sağlar.

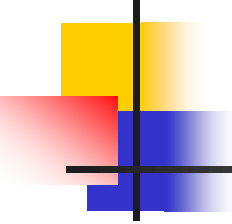


Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Etkileri

- Üreme sistemi:

- PGE ve PGF'ler Dİ verildiklerinde gebe olsun veya olmasın hayvanlarda oksitosik etki yaparlar.
 - Uterusun tonusunu artırıp düzenli kasılmalarını sağlarlar.
 - Bunun sonucu gebeler yavru atar.
 - Gebeliğin sonunda olan hayvanlarda doğumun başlamasına neden olurlar.
 - PGF_{2α} gebeliğin sonuna doğru uterustan salınarak Corpus luteum (sarı cisim)'ün gerilemesine sebep olur.

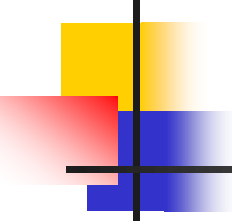


Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Etkileri

- Üreme sistemi:

- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın sarı cismi eritici etkisi ile kan progesteron seviyesi düşer.
 - $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın ineklere kızgınlık siklusunun 5-17. günlerinde enjeksiyonunu takiben 72 saat içinde östrus başlar (Sürüde seksüel siklusun senkronizasyonu).



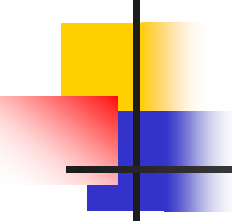
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Etkileri

- Üreme sistemi:

- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın dişi üreme kanalı boyunca

- Sperm taşınmasını uyarıcı,
 - Sarı cismi eritici,
 - Kızgınlık olayını düzenleyici,
 - Uterus hareketlerini artırıcı ve
 - Doğumu takiben göbek damarlarını büzüştürücü etkileri vardır.



Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Etkileri

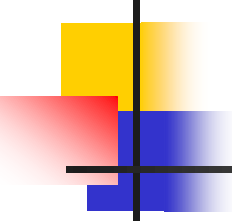
- Üreme sistemi:

- $\text{PGF}_{2\alpha}$ bu etkileri dolayısı ile hayvanlarda

- İstenmeyen gebeliklerin sona erdirilmesi,

- Kızgınlığın düzenlenmesi ve

- Birden fazla yavru elde edilmesi amacı ile sık kullanılır.

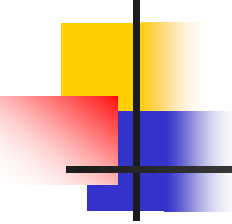


Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Etkileri

- Üreme sistemi:

- Bazı hayvan türlerinde PGE_2 lüteotropik (sarı cismi destekleyici) etki gösterir.
 - Domuz, inek ve koyunlarda PGE_2 uterusu infüzyonla uygulandığında;
 - Sarı cismin erimesini engeller,
 - Östrus siklusunun uzamasını sağlar ve
 - Luteal progesteron düzeyinin azalmasına engel olur.

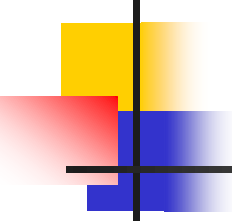


Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Etkileri

- Kalp-damar sistemi:

- PGE ve PGI'lar güçlü damar genişletici etkilidirler.
- Anjiotensinin arteriyollerde oluşturduğu daralmayı PGE₂ engelleyebilir.
- PGI Dİ verildiğinde böbreklerde kan akımını artırır. Bunun sonucu Na⁺, K⁺, Cl⁻ ve su atılımı hızlanır. Böbreklerden renin salgılanır.
- PGI Dİ verildiğinde damarları genişleterek kan basıncında düşme meydana getirir.
- TxA₂ damar düz kaslarını kasıp, daralmalarını sağlar.

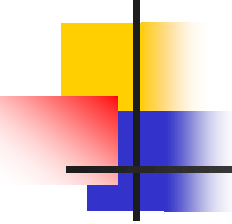


Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Etkileri

- Kan:

- PGE_1 ve PGD_2 trombositlerin kümeleşmesini engeller.
 - PGI da aynı şekilde ve daha güçlü olarak trombositlerin kümeleşmesini engeller.
 - Yukarıdakilerin tersine; siklik endoperoksitler, PGE_2 ve TxA_2 trombositlerin kümeleşmesini uyarırlar.
 - Bu maddeler trombositlerin parçalanması sonucu tromboz oluşumunu teşvik ederler.
 - Aspirin gibi *COX enzim* inhibitörü ilaçlar TxA_2 oluşumunu azaltarak tromboz oluşumunu engeller.

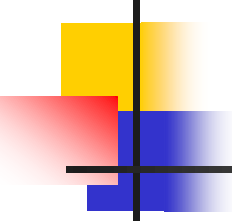


Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Etkileri

- Damar dışı düz kaslar:

- PGE_1 ve PGE_2 solunum yolları düz kaslarını gevşetip, bronşları genişletirler.
- $PGF_{2\alpha}$ tersi etki oluşturur.
- COX inhibitörü ilaçlar (aspirin vb) *lipooksijenazların* etkinliğini engelleyemezler. *Siklooksijenaz* etkinliği engellendiği için *araşidonik asit* siklik endoperoksitlere çevrilemez ve *lökotrienler* (LT) sentezlenir. Bunlar da *mast hücrelerini* uyarır. Sonuçta *histamin* ve diğer *yerel hormonlar* salgılanıp *bronşlar daralır*.

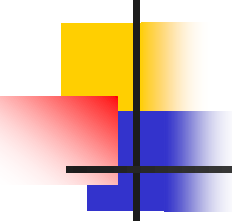


Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

■ Etkileri

■ Damar dışı düz kaslar:

- Endoperoksitler ve TxA_2 solunum yollarını daraltır.
- PGI ise tersi etki oluşturur.
- PGE ve PGF'ler ağızdan verildiklerinde bağırsak tonus ve hareketlerini doğrudan etkileri ile artırarak sürgün, sancı ve safranin boşalmasına sebep olurlar.
- PGE, PGF ve PGI'lar mide asit salgısını güçlü şekilde engeller, mukus salgısını artırır. COX inhibitörü ilaçlarla siklooksijenaz ürünlerinin engellenmesi ile midede bu koruyucu kalkan iş göremez.

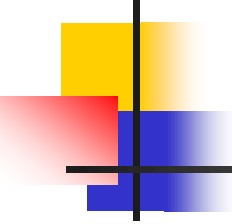


Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Etkileri

- Böbrekler ve idrar şekillenmesi:

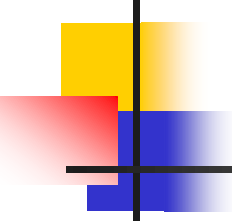
- PGE_2 , PGI ve PGD_2 böbrek damarlarını genişleterek kan akımını artırır. Na ve Cl 'nin geri emilmesini engelleyerek su ve tuzun atılmasını sağlar.
- Şok vb durumlarda renin-anjiotensin-aldosteron sistemi devreye girdiğinde böbreklerden yerel olarak salınan bu maddeler hayati önemi olan böbrek kan akımını normal sınırlar içinde tutmaya çalışır.



Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

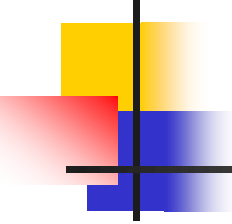
■ Kullanılmaları

- Hücre içi **sAMP**'yi artırıp **hücre koruyucu etki** oluşturan **PGE'lerin** **sağaltımda** kullanılmak üzere **dayanıklı** ve **uzun etkili türevleri** geliştirilmiştir.
- **Tx** ve **LT** gibi **zararlı** etkili olan prostanooidlerin sentezi veya **etkinliklerini engellemek** için **enzim etkinliğini önleyen** ve **reseptör blokörü** maddeler bulunmuştur.
- Prostanoidlerin sentez ve metaboizmasının bilinmesi ile **COX inhibitörü** steroid yapıda olmayan **yangı önleyici** ilaçlar sağaltıma sunulmuştur.



Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Kullanılmaları
 - PG'lerin istenmeyen etkilerinin fazla olması kullanımlarını sınırlandırır. Klinik olarak:
 - Üreme
 - Yangı
 - Sindirim kanalı ve
 - Kalp-damar sistemi ile ilgili hastalıklarda kullanılırlar.

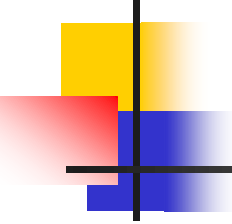


Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Kullanılmaları

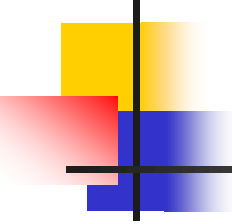
- Veteriner Hekimlikte başlıca

- **Sarı cismin** (Corpus luteum) **eritilmesi**,
 - Seksüel siklusun **senkronizasyonu** (sürüde kızgınlığın eş zamanlı olarak ayarlanması),
 - İstenmeyen gebeliklerin **sonlandırılması** ve
 - Doğumun **başlatılması** için kullanılırlar.



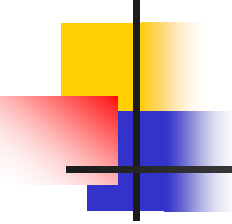
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Sağaltımda kullanılan PG analogları
 - $\text{PGF}_{2\alpha}$ analogları: Başlıcaları;
 - Dinoprost
 - Fluprostenol
 - Kloprostenol
 - Prostalen
 - Fenprostalen
 - Luprositol ve
 - Alfaprostol'dur.



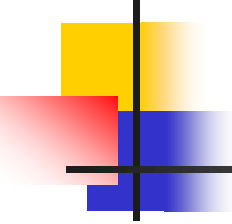
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Sağaltımda kullanılan PG analogları
 - $\text{PGF}_{2\alpha}$ analogları: Veteriner hekimlikte sarı cime etkisinden dolayı doğum ve üreme kanalı hastalıklarında kullanılırlar. Bu amaçla;
 - Piyometranın sağaltımı,
 - İstenmeyen gebeliklerin sonlandırılması
 - Seksüel senkronizasyon,
 - Kronik endometrit,
 - Mumyalaşmış fötüsün uzaklaştırılması ve
 - Yumurtalık kistlerinde kullanım alanı bulurlar.



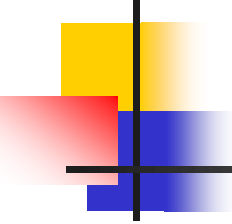
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Sağaltımda kullanılan PG analogları
 - PGE analogları: **Peptik ülserin** sağaltımında oldukça faydalıdırlar. Başlıcaları;
 - Mizoprostol
 - Rioprostol
 - Alprostadil
 - Arboprostil
 - Trimoprostil
 - Enprostil ve
 - Dinoprostin'dir.



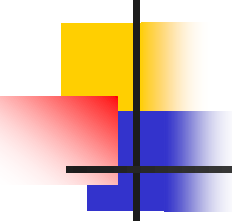
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- Sağaltımda kullanılan PG analogları
 - PGI analogları: damar genişletici ve trombositlerin kümeleşmelerini engelleyici etkileri açısından kullanılabilirler. Başlıcaları;
 - Epoprostenol,
 - İliprost ve
 - Karbaksilindir.



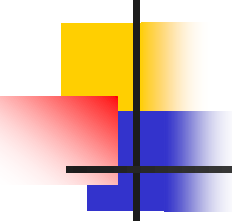
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- PG sentezini engelleyen maddelerin kullanımı
 - *Fosfolipazın* etkinliğini engelleyenler:
 - Mepakrin ve klorokin *fosfolipaz A₂* etkinliğini engellerken;
 - Bradikinin belirtilen enzimi etkinleştirir.
 - GK'ler de dolaylı olarak enzim etkinliğini engeller.



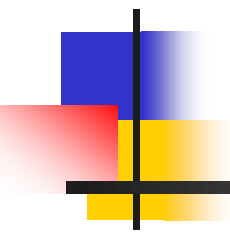
Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- PG sentezini engelleyen maddelerin kullanımı
 - *Siklooksijenaz* etkinliğini engelleyenler:
 - Aspirin ve indometazin gibi ilaçlar *COX enzimini* engeller.
 - Araşidonik asit analogu olan 5,8,11,14-eikozatetraenoik asit de yarışmalı olarak enzim etkinliğini engeller.

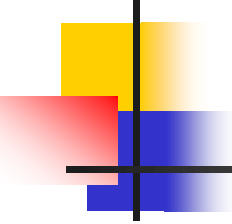


Siklooksijenaz (COX) Ürünleri

- PG sentezini engelleyen maddelerin kullanımı
 - Tx sentetaz etkinliğini engelleyenler:
 - İmidazol,
 - Klotrimazol,
 - Burimamid nikotinik asit
 - Sarımsak ve soğan ekstresi Tx sentezini engeller.
 - LT oluşumunu engelleyenler:
 - Sülfasalazin,
 - Benoksaprofen *lipooksijenazların* etkinliğini önleyerek LT sentezini engellerler.

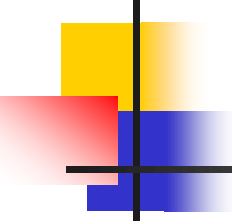


Serotonin ve Antagonistleri



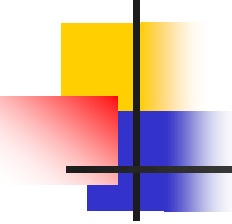
Serotonin

- Histamin gibi hayvan ve bitkilerde yaygın olarak bulunur.
- Vücutta başlıca;
 - Enterokromaffin hücreler
 - Bazı nöronlar ve
 - Mast hücreleri (fare ve rat)'nde bulunur.



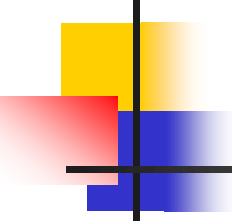
Serotonin

- Serotonin türevlerinden
 - N,N-dimetiltriptamin (**DMT**), dietiltriptamin (**DET**) ve **bufotenin** **beyin düzeyinde** etkinlik gösterirler.
 - **Psilosin** ve **psilosibin**'in **halusinojenik** etkileri vardır.
 - **Liserjikasit dietilamid** (**LSD**) bilinen en güçlü **psijik uyarıcıdır**.



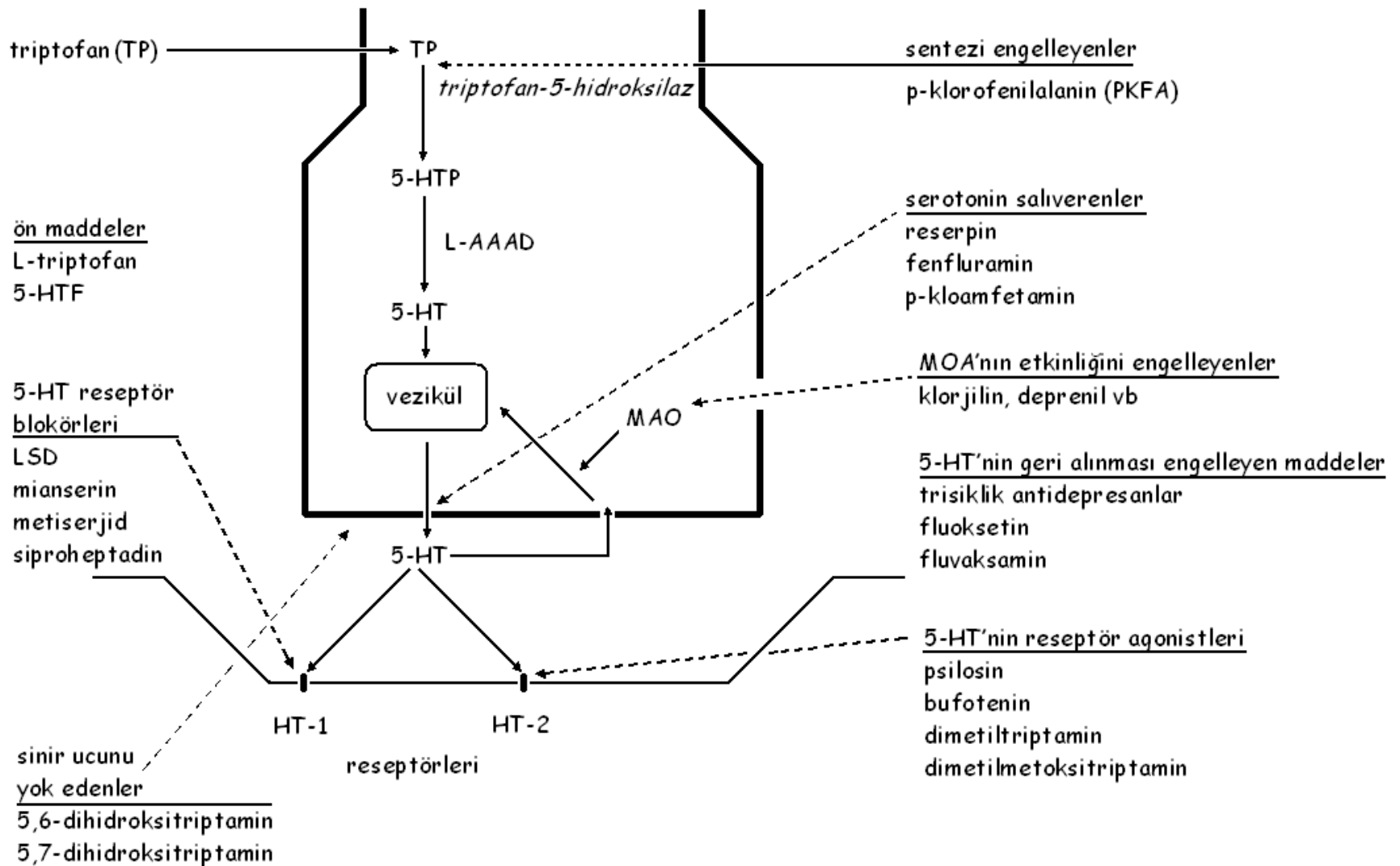
Serotonin

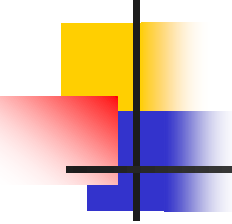
- Besinlerle alınan fazla miktarda serotonin
 - Mide bağırsak kanalı,
 - Karaciğer ve
 - Akciğerlerde yıkımlanır.
- Vücut içinde serotonin besinlerle alınan L-triptofandan sentezlenir.



Serotonin

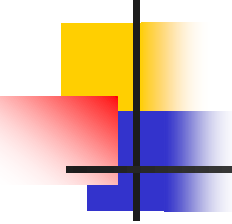
- Sentezlenen serotonin **salgı granüllerine** alınır.
- Bu granüllerde;
 - **ATP**
 - **P-maddesi**,
 - **Enkefalin** gibi diğer aminlerle birlikte depolanır.
- **Enterokromaffin hücrelerden** serotonin saliverilmesi **vagus** ve **sempatik sinirler** tarafından **kontrol** edilir.





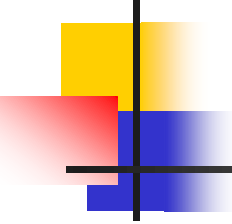
Serotonin

- **Rezerpin** gibi katekolaminlerin depolanmasını bozan ilaçlar **serotonin**in salıverilmesine sebep olurlar.
- **Sinir ucundan** salınan **serotonin** tekrar geri alınır.
- Bu olay kokain ve **trisiklik antidepressanlar**la engellenir.



Serotonin

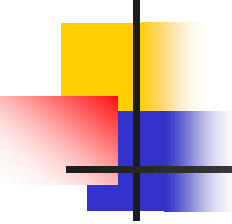
- **Propranolol** β -adrenerjik reseptör blokajı ile serotonin salıverilmesini engeller.
- Vücuttaki serotonin miktarı ile günlük sentezlenen miktar birbirine eşittir.
- Besinlerle alınan ve günlük olarak sentezlenen serotonin **MAO** ile yıkılır.



Serotonin

■ Etkileri

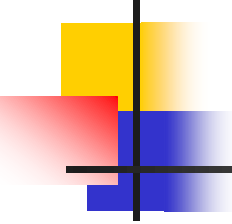
- Serotonerjik sistem canlıda **normal davranış kalıbının** gösterilmesini sağlar.
- Bunun yanı sıra **uykuyu** ve **iştahı** düzenler **agonistleri** (**fenfluramin, fluoksetin**) **iştahı keserler**.
- Serotonin **ağrı kesilmesinde** de görevlidir. serotonerjik etkinliğin artması **opiooidlerin etkinliğini** de **güçlendirir**.
- **Hormonların salınımı** ile de görevlidir. **kortikotropin** ve **prolaktin salıverici hormonların** salınımını artırır.



Serotonin

- Etkileri

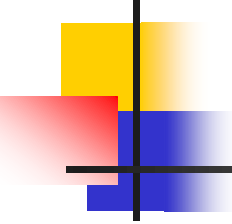
- İskelet ve kalp damarları hariç diğer damarları büzer.
- Trombositlerin kümeleşmesini sağlar.
- Bağırsak hareketlerini artırıp, sancı ve ishale neden olur.



Serotonin

■ Etkileri

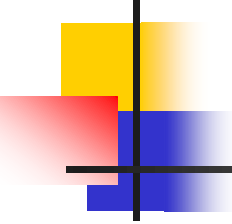
- Solunum yolları, uterus, uretra ve idrar kesesi kaslarını **kasar**.
- Pineal bezde **melatonine** çevrilir.
- Melatoninin sentezi **karanlıkta artarken;** gündüz yada **aydınlıkta azalır**.



Serotonin

- Antagonistleri

- Serotonin **sentezi** **p-klorofenilalanin** ve **p-kloroamfetamin** tarafından **engellenir**.
- **Rezerpin** serotoninin sinir ucunda depolanmasını **azaltır**.
- **Metiserjid** serotoninin **parsiyel agonistidir** ve **kan basıncı** ve **düz kaslar** üzerindeki etkilerini **inhibe eder**.

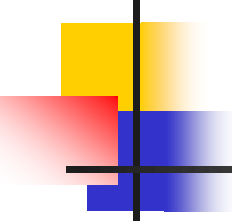


Serotonin

- Antagonistleri

- Siproheptadin

- Serotoninin tam antagonistidir.
 - İştah artırıcı etkisi vardır.
 - Histamin ve serotonine bağlı sürgün ve migrenin sağaltımında kullanılır.

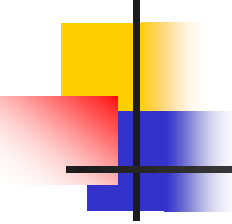


Serotonin

- Antagonistleri

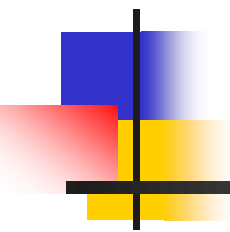
- Ketanserin

- 5-HT₂ reseptörü **antagonistidir.**
 - Serotoninin meydana getirdiği **damar daralması** ve **trombosit kümeleşmesini tersine çevirir.**
 - Kan basıncını da **düşürür.**

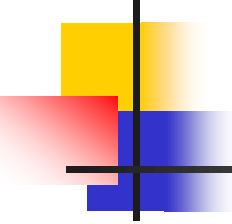


Serotonin

- Antagonistleri
 - Bunların yanı sıra
 - Pizotifen,
 - Mianserin ve
 - Ondansetron gibi **antagonist** maddeler de bulunur.



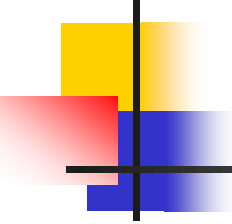
Peptidler



Anjiotensin ve Antagonistleri

- Anjiotensinler

- Kan plazmasında bulunan **anjiotensinojenlere**,
- Böbreklerden salınan **renin** enziminin etkisi ile sentezlenirler.
- Böbrek ve kan dolaşımı ile ilgili denetim sistemleri arasında **bağlantıyı** sağlarlar.

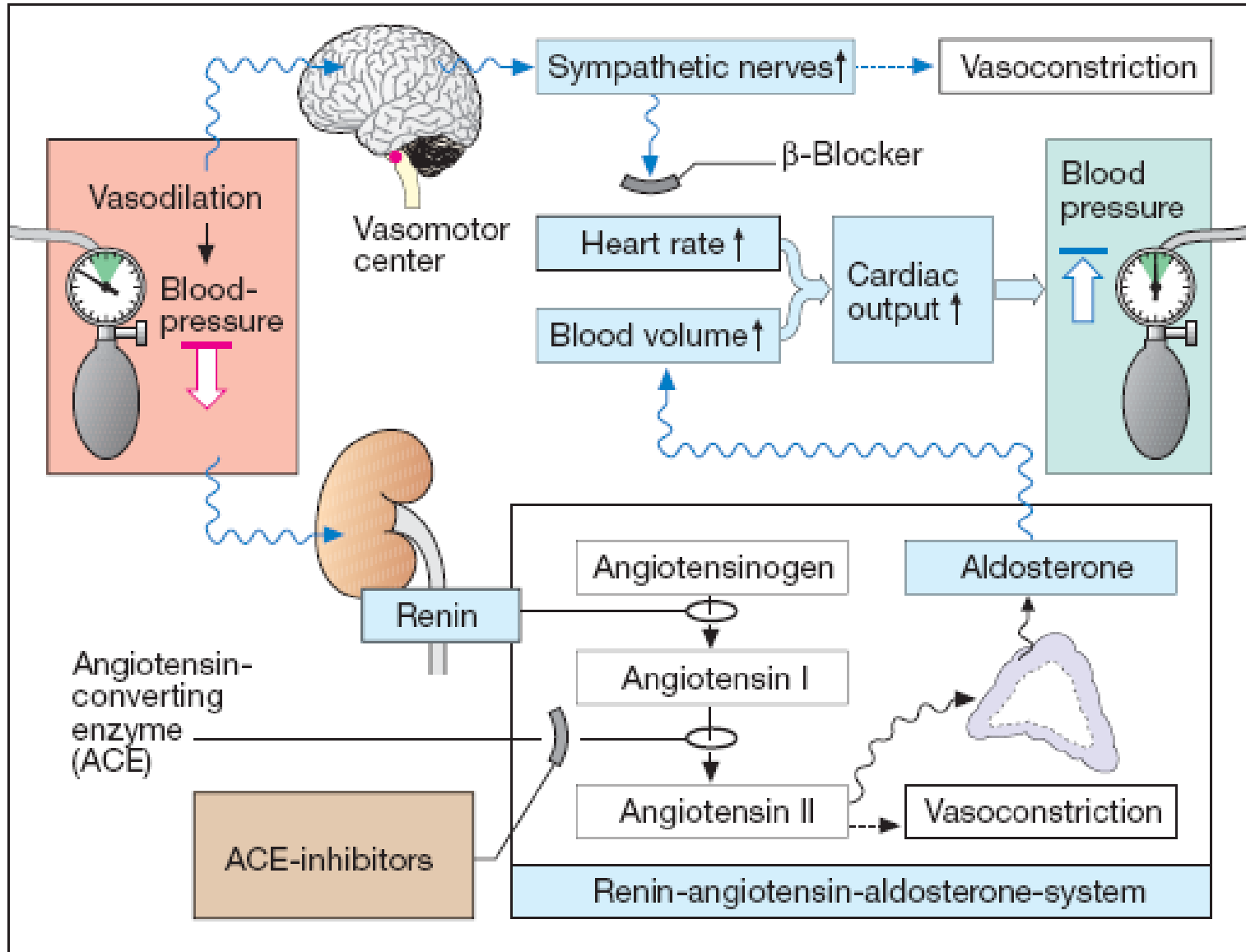


Anjiotensin ve Antagonistleri

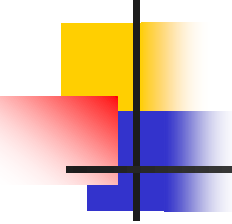
- Anjiotensinler

- Kan basıncının düşmesi ve
- Dolaşan kan hacminin azalması böbreklerden **renin salıverilmesini** sağlar.
- Bunun sonucu **renin-anjiotensin-aldosteron** (ALD) sistemi devreye girerek **böbreklerden su ve mineral maddelerin tutulması** sağlanır.

Anjiotensin ve Antagonistleri



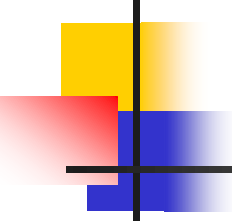
renin-anjiotensin-aldosteron (ALD) sistemi



Anjiotensin ve Antagonistleri

■ Renin

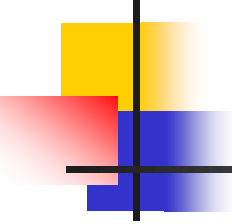
- Böbreklerin **jukstaglomeruler hücrelerinde** sentezlenir.
- Bu hücreler **afferent** ve **effent arteriyoller** ile **makula densenin** birleşmesinden oluşmuştur ve
- **Adrenerjik sinirler** tarafından **kontrol** edilirler.



Anjiotensin ve Antagonistleri

■ Renin

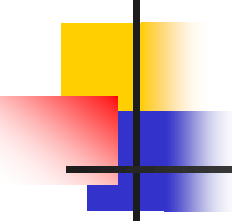
- Glomerullere gelen arteriyoller içindeki **basınç reseptörleri**;
- Makula densa'daki **kimyasal reseptörler**;
- Bölgeyi kontrol eden **adrenerjik sinirler**;
- Bazı **hormonlar** (**anjiotensin II**, **antidiüretik hormon-ADH**) ve
- **Elektrolitler** (**K⁺**) **renin salgılanmasında** etkilidir.



Anjiotensin ve Antagonistleri

■ Renin

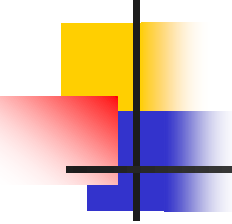
- Böbreklerden geçen kan akımı düştüğünde basınç reseptörleri bu durumu algılayarak renin salgılanmasını artırır.
- Makula densadaki kimyasal reseptörler bu bölgeden geçen Na^+ ve Cl^- iyonlarının azalmasını algılayarak renin salıverilmesini sağlarlar.



Anjiotensin ve Antagonistleri

■ Renin

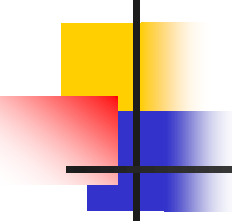
- MSS'nin uyarılması ve katekolaminlerin salınması **renin** salınımını **uyarır**.
- Bu etkiye **β -adrenerjik** reseptörler **aracılık ederler**.
- **α -adrenerjik** reseptörlerin uyarılması ise **tersi etki** oluşturur.



Anjiotensin ve Antagonistleri

■ Renin

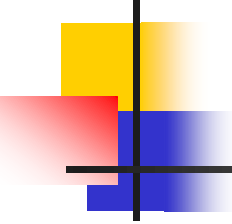
- Anjiotensin jukstaglomeruler hücrelerdeki reseptörleri etkileyerek renin saliverilmesini azaltır.
- Anti diüretik hormon (ADH) ve K^+ iyonları da renin saliverilmesini engeller.



Anjiotensin ve Antagonistleri

■ Renin

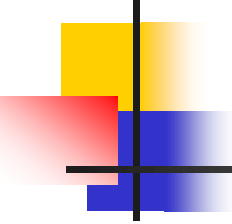
- Hidralazin, minoksidil, nitroprussid gibi damar genişleticiler;
- İPT gibi β -reseptör agonistleri;
- İşetici ilaçlar ve
- Anestezikler renin salınımını artırır.



Anjiotensin ve Antagonistleri

■ Anjiotensin

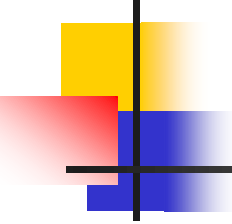
- Kan plazmasında bulunan **anjiotensinojenlere**, böbreklerden salınan *renin* enziminin etkisi ile **anjiotensin I** (AI) sentezlenir.
- **AI** vücutta yaygın bulunan *peptidil dipeptidaz* (*Angiotensin converting enzyme, ACE*) ile **anjiotensin II** (AII)'ye dönüştürülür.
Anjiotensin denildiğinde **asıl kastedilen** madde **AII**'dir.



Anjiotensin ve Antagonistleri

■ Anjiotensin

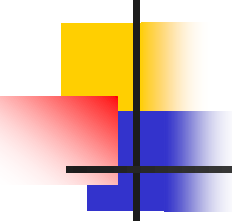
- **AII** plazma ve karaciğerde bulunan *aminopeptidazlarla* **AIII**'e dönüştürülür.
- **Anjiotensin** efektör yapılarda bulunan reseptörleri ile **damar düz kaslarını** **kasar**.
- **Adrenal bezde** kolestrolün pregnenolona çevrilmesini hızlandırarak **aldosteron** (ALD) sentezini teşvik eder.



Anjiotensin ve Antagonistleri

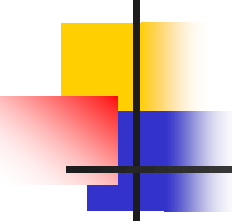
■ Anjiotensin

- Anjiotensin NA'den 40 kat daha güçlü damar daraltıcı bir maddedir.
- Arteriyoller ve kapillar öncesi büzgeçleri büzerek kan basıncını artırır.
- Venüller üzerine etkisi zayıftır.
- Etkisine en duyarlı damarlar böbrek damarlarıdır ve bunları kasıp glomeruler süzölmeyi azaltır.



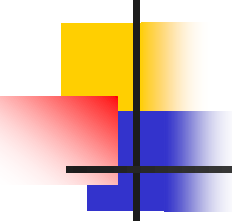
Anjiotensin ve Antagonistleri

- Anjiotensin
 - Anjiotensinin etkisi ile aldosteron salınımının artması
 - Böbrekler tarafından Na^+ iyonunun tutulmasına;
 - K^+ ve H^+ iyonlarının atılmasına sebep olur.



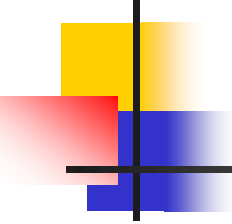
Anjiotensin ve Antagonistleri

- Anjiotensin
 - MSS'yi uyararak
 - ADH ve kortikotropin saliverilmesi,
 - Sempatik uyarı ve
 - Su içme isteğinin artmasına sebep olur.



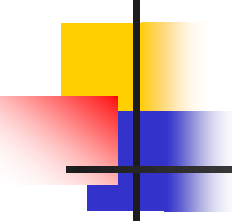
Anjiotensin ve Antagonistleri

- Anjiotensin
 - Anjiotensinin ilaç olarak kullanılması oldukça sınırlıdır.
 - Kan basıncının ileri derecede düşmesi durumunda, katekolaminlerden sonuç alınmadığında kullanılır.



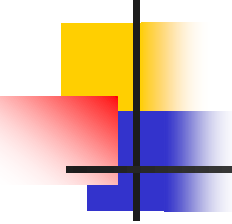
Anjiotensin ve Antagonistleri

- Anjiotensin antagonistleri
 - Renin etkinliğini engelleyenler: **Pepstatin** bir çok *proteaz* yanında *reninin* de etkinliğini engeller.
 - Anjiotensin dönüştürücü enzim etkinliğinin engellenmesi: **Kaptopril, enalapril, lisinopril, benazepril** gibi maddeler **AI'in AII'ye** dönüşmesini sağlayan **enzimin** etkinliğini engellerler.



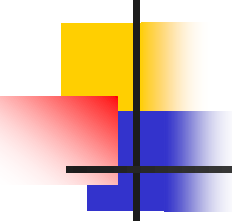
Anjiotensin ve Antagonistleri

- Anjiotensin antagonistleri
 - Anjiotensin reseptör blokörleri:
 - Glisin, alanin, löysin vb anjiotensin sentezine girerek güçlü antagonistik maddelerin oluşmasına sebep olurlar.
 - Sentezde aspartik asit yerine sokulan sarkosin, saralzin oluşumuna neden olur (AII reseptör antagonisti)



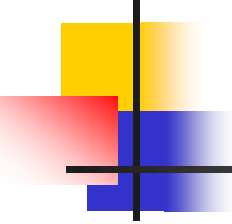
Kininler

- Damar genişletici ve kan basıncını düşürücü etkili peptidlerdir.
- Memelilerde yapıca birbirine çok benzeyen
 - Bradikinin
 - Kallidin ve
 - Metionil-lizil-bradikinin olmak üzere üç tip kinin vardır.



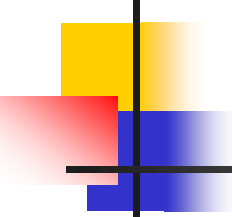
Kininler

- Kininler aynı zamanda **ağrı reseptörlerini uyarırlar** ve **damar dışı düz kasları kasarlar**.
- Yukarıda sayılan **kininler** ve bunları oluşturan **plazma kallikrein** ve **glandüler kallikrein** **kallikrein-kinin sistemini** oluştururlar.
- Bu sistem **renin-anjiotensin-aldostreon** sistemi; **PG'ler**, **pıhtılaşma** ve **fibrinin erimesi** gibi bir çok olay ve sistemle **yakın ilişkilidir**.



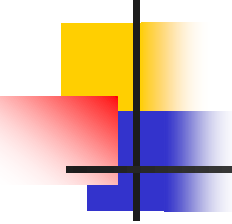
Kininler

- Plazma kininleri kapillar damar geçirgenliğini artırarak ödem oluşmasına neden olurlar.
- Sinir uçlarına etkiyerek ağrı ve refleks meydana getirirler.
- İç organ damarlarını da genişletirler.
- Venüller ve venler üzerine büzücü etkilidirler.



Kininler

- İdrar hacmini ve Na^+ atılımını artırarak **işetici etki** gösterirler.
- Akut yangı, ağrı, karsinoid sendrom, artrit, alerjik tepkimeler, endotoksik ve anafilaktik şok, migren, pankreas yangısı, fibrin erimesi ve pıhtılaşma olaylarına katılırlar.
- Damar geçirgenliğini artırmaları ve ağrıya yol açmaları nedeni ile **ilaç olarak kullanılmazlar**.



Kininler

- Kinin antagonistleri
 - Kallikrein ve *kininazların* etkisini engelleyen maddeler kinin oluşumunu azaltırlar.
 - Aspirin ve GK'ler PG sentezini engelleyerek dolaylı olarak kinin oluşumunu azaltırlar.
 - Aprotinin kallikrein etkinliğini engelleyerek kinin antagonisti etki gösterir.