

HORMONLAR VE HORMON ANTAGONİSTLERİ

Chris J. Van Boxtel

Hipotalamik Hormonlar ve Hipofiz Hormonları · Sistemik Kullanımda Kortikosteroidler
Tiroid Hormonları ve İlgili Ajanlar · Diyabetli Hastalarda Kullanılan İlaçlar · Kalsiyum Homeostazi
Gonadal Hormonlar ve İnhibitörleri

I. HİPOTALAMİK HORMONLAR VE

HİPOFİZ HORMONLARI

I.a. Hipotalamik Hormonlar

I.a.1. Gonadotropin Salgılayıcı Hormonlar

Gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) hipotalamusun arkuat nükleusundan salgılanan bir dekaeptittir. Hipofiz bezindeki reseptörlere bağlanır. Pulsatil şekilde verilmesi luteinizan hormon (LT) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılanmasını uyarır ama sürekli verilmesi gonadotropin salınımını inhibe eder. Gonadorelin, doğal gonadotropin-salgılayıcı hormona benzeyen ve aynı etkiyi gösteren sentetik bir dekaeptittir. İlk olarak LH ve FSH'nin plazma konsantrasyonlarının yükselmesini sağlar ve hipotalamik-hipofizer-gonadal fonksiyon bozukluğu tanısında, hipogonadizm ve kısırlık tedavilerinde kullanılır. Sentetik analogları löprolit, histrelin, gosterelin, triptorelin, löprorel, nafarelin ve buserelindir. Sondakiler gonadorelinin çok daha etkilidir. Bu analogların uzun süreli kullanımını indirgenmiş gonadal hormonları düzeyleri ile birlikte psödokastrat durumu nedeniyle hipofiz

desentizasyonu ve hipogonadotrofik hipogonadize yol açar. Endikasyonları prostatik sarkinom, leiomyoma uteri, menoraj ve endometridir. Ayrıca ovülasyon indüksiyon programlarında da kullanılırlar. Yan etkileri hipöstrojenizm ve menopoz semptomlarıdır.

I.a.2. Somatropin İnhibitörleri

Somatostatin beyinde ve ayrıca gastrointestinal yolda ve pankreasta doğal olarak bulunan hormonla aynı etkiye sahip sentetik bir peptittir. Somatostatin yapısal olarak ilişkili dört membran glikoproteinine bağlanır ve bu glikoproteinler hormonlar açısından yüksek afiniteye sahip hormonlardır. Hipofiz bezinden büyüme hormonu salgılanmasını inhibe eder. Somatostatinin öncüsü prosomatostatin insülin salınımını somatostatinden daha etkili şekilde inhibe eder. Somatostatinin sadece birkaç dakikalık çok kısa bir yarılanma ömrü vardır. Oktreotit, somatostatinin daha uzun süre etki gösteren oktapeptin analogudur. Endikasyonları akromegali, gastrointestinal yoldaki endokrin tümörleri ve pankreas ameliyatında yapılan ek tedavidir. Hem somatostatinin hem de oktreotit üst gastrointestinal hemorajın idaresinde kullanılırlar. Oktreotitin advers etkileri arasında bulantı, kusma, abdominal kramplar ve steatore bulunur.

I.a.3. Büyüme Hormonu Salgılayıcı

Hormon

Büyüme hormonu salgılayıcı hormon (GHRH), başka bir deyişle sermorelin ön hipofiz lobundaki büyüme hormonu üretimini uyaran hipotalamik bir hormondur. Bu tür etkinliğe sahip farklı peptitler ayrılmıştır ve ilk 29 amino asit etkileri açısından vazgeçilmez bulunur. GHRH analogları tanıyı kolaylaştırıcı amaçlarla kullanılırlar. İntravenöz ve subkutan yoldan olduğu kadar intranasal olarak da verilebilirler. Büyüme hormonu yetersizliği olan hastalarda somatotropinin yerine geçecek bir terapötik uygulama GHRH'ye yanıt verebilir. Çok kısa olan yarılanma ömrü gün içinde çoklu dozlar verilmesini gerektirir. Bunun avantajı hipofize dair geribildirim korunması ve sonuçta normal hipofiz fonksiyonunun yerine getirilebilmesi olabilir.

I.b. Ön Hipofiz Lobu Hormonları

I.b.1 Tiroid Uyarıcı Hormon

Tiroid uyarıcı hormon (TSH), başka bir deyişle tirotropin, tiroit hücresi adenilat siklaz aktivitesini uyarır ve böylece cAMP üretimi artırarak iyot alınımını ve tiroit hormonlarının üretimini artırır. İki peptit içeren (TSH- α ve TSH- β) tirotropin sığır hipofizlerinden elde edilir. TSH radyo iyot alınımını genişlettiği için tiroit sarkinomasının tedavisinde ¹³¹I ile birlikte kullanılır. TSH intramasküler ya da subkutan yoldan alınır. Yaklaşık 1 saatlik eliminasyon yarılanma ömrü ile böbreklerde degradasyona uğrar. Olası hipertiroidizm semptomlarından başka bulantı ve alerjik reaksiyonlar da advers etkileri arasındadır.

I.b.2. Gonadotropinler

FSH ve LH ön hipofiz lobunda üretilen iki gonadotropindir. FSH kadınlarda gametogenezi ve folliküler gelişimi, erkeklerde spermatogenezi uyarır. FSH, granüloza hücreleri tarafından androjenin östrojene dönüşümünü artırır ve Setoli hücrelerinde androjen bağlayan bir proteinin üretimini uyarır. LH androjen üretimini uyarır ve korpus luteumun olgunlaşmasını artırır.

İnsan menopozal gonadotropini (HMG) menotropinleri ve urofollitropin postmenopozal kadınların idrarından elde edilir. HMG miktarları, FSH ve LH miktarlarına yaklaşık olarak eşittir; urofollitropin sadece FSH aktivitesine sahiptir. Follitropin α ve follitropin β , rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen iki FSH ürünüdür. İnsan koriyonik gonadotropini (HCG) plazentada üretilir ve idrarla atılır. Büyük ölçüde LH aktivitesine sahiptir.

Gonadotropinlerin erkek çocuklarda ve yetişkin erkeklerde inmemiş testis ve ikincil hipogonadizm tedavilerinde kullanılmaları önerilir. Kadınlarda ovülasyon indüksiyonunda kullanılırlar. Başağrısı, ödem, depresyon ve jinekomasti gibi advers etkileri bulunur.

I.b.3. Adrenokortikotropin

Adrenokortikotropin (ACTH) adrenal korteksi ve glukokortikoidlerin, mineralokortikoidlerin ve adrenal androjenlerinin üretimini tetikler. Kosintropin, kortikotropinin sentetik formudur. Kortikotropinler, adrenokortikal yetersizlikte tanı koyma amacıyla kullanılır. Tercih edilen ilaçlar adrenokortikal yetersizlik glukokortikoidleri olduğu için terapötik açıdan pek rolleri yoktur.

I.b.4. Somatotropin ve Analogları

Somatotropinin anabolik etkilerine somatomedinler ve insülin benzeri büyüme faktörleri tarafından aracılık edilir. Somatotropin, doğal olarak bulunan ve uzamayı uyaran büyüme hormonlarının benzeri sentetik bir polipeptittir. Rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen preparatları günümüzde kullanılır ve büyüme hormonunun kendisi gibi 191 amino asit ya da bir fazladan metiyonin ile 192 amin asit içerebilir. Somatotropin, normal büyüme gelişimini uyarmak üzere boy kısalığı tedavisinde kullanılır (ama yalnızca epifizin açık olduğu durumlarda). Antiretroviral medikasyon alan immün yetersizlik virüsü (HIV) hastalarında ortaya çıkabilen anormal yağ dağılımının, 12 hafta süresince rekombinant insan büyüme hormonu (rgHG) uygulamasıyla iyileşme gösterdiği görülmüştür. Vücutta sıvı toplanması sık sık karşılaşılan bir advers reaksiyondur. Hiper-sensitivite reaksiyonları ve enjeksiyon alanlarında lipodistrofi meydana gelebilir.

I.c. Arka Hipofiz Lobu Hormonları

I.c.1. Vazopresin ve Analogları

Vazopresin (sinonim antidiüretik hormon; ADH), diğer faktörlerin arasında, kan basıncının düşmesiyle salgılanır. Vazopresin eksikliği diabetes insipidusa neden olur. Vasküler düzgün kas hücreleri üzerinde V1 reseptörünü uyarak vazokonstriksiyona yol açar. Renal tübül üzerinde V2 reseptörlerinin vazopresini tarafından aktivasyon sağlanması, yüksek su geçirgenliği ve su rezorpsiyonu nedeniyle antidiürete neden olur. Ekstra renal V2 benzeri reseptörler koagülasyon faktör VIII salgılanmasıyla ilişkilidirler. Desmopresin ve lipresinin türevi terlipresin, vazopresinin sentetik analoglarıdır. Desmopresin, daha uzun etkili olması ve minimal

vazokonstriktör etkilere sahip olması bakımından terlipresin ve vazopresinden farklıdır. Vazopresin ve analogları hipofiz diabetes insipidus tedavisinde kullanılırlar. Kanamalı özofageal varisin ve kolonik divertiküler kanamanın kısa dönem idaresinde, vazopresinin etkili olduğu belgelenmiştir. Desmopresin, hafif hemofili A ve Von Willebrand hastalığı tedavisinde kullanılır. Ornipresinin de antidiüretik aktivitesi yoktur ama güçlü bir vazokonstriktördür ve ameliyat sırasında kanamayı sınırlamak için kullanılır.

I.c.2 Oksitosin

Oksitosin, fizyolojik dozlarda, emziren kadınlarda süt salgılanmasına yol açan meme alveolünü çevreleyen mioepitelial hücrelerin kontraksiyonunu sağlar. Farmakolojik dozlarda rahim kontraksiyonlarını uyarır ve doğumu sürdürür. Miyometrial kontraksiyonlar β -adrenoseptör agonistleri ve magnezyum sülfat tarafından inhibe edilebilirler (bkz. Bölüm 1, III.b.2.2).

Oksitosin doğumun indüklenmesi için ya da rahim fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doğumun augmentasyonu için ve doğumdan ya da kürtajdan sonra kanamayı önlemek ya da kontrol altında tutmak için kullanılır. Sentetik oksitosin olan demoksitosin, oksitosinle aynı etkinlikleri gösterir.

II. SİSTEMİK KULLANIMDA

KORTİKOSTEROİDLER

Mineralokortikosteroidler ve glukokortikosteroidler farmakolojik özellikleri açısından diğer kortikosteroidlerden ayrı tutulmalıdırlar. Tablo 24.1'de sistemik kullanım için olan kortikosteroidlere bazı örnekler verilmiştir. Mineralokortikoidler esasen elektrolitler ve su homeostazi üzerinde etkiliyken,

glukokortikoidler protein ve lipid sentezi, kalsiyum metabolizması, glukoneogenez ve glikojen depolanımıyla bağlantılı olarak antiinflamatuvar, immüno-supresant ve metabolik aktivite ile ilişkilidirler.

II.a. Mineralokortikosteroidler

Doğal olarak oluşan mineralokortikosteroid, aldosterondur. Salgılanması ACTH'ye bağlı değildir ama reninanjyotensin sisteminin kontrolü altında uyarılır. Fludrokortizon, glukokortikoid aktivitesinden daha etkili mineralokortikoide sahip sentetik bir analogdur. Adrenokortikoid yetersizliğinde ve düşük-renin hipoadosteronizmde ikame tedavisi olarak kullanılır. Oral yoldan iyi emilir ve etkisi 1-2 gün sürer.

Plazmadaki potasyum değeri dikkatlice izlenmelidir. Suyla birlikte sodyum tutulmasını, kilo alınması ve ödem takip eder.

II.b. Glukokortikosteroidler

Glukokortikosteroidler yayırlar ya da hücre membranlarından geçerler ve sitoplazmik glukokortikosteroid reseptör kompleksine bağlanarak çekirdeğe taşırlar. Çeşitli genler üzerinde glukosteroid yanıt elementleri arasında bir etkileşim gerçekleşir. Bu etkileşim sırasında çeşitli regülatör proteinler aktive ya da inhibe olurlar. Böylece, proteinlerdeki aminoasitlerin birleşmesi inhibe edilebilir ve glukoz metabolizmasında aktif olan enzim sistemleri uyarılır. Bununla birlikte glukokortikosteroidlerin kalıtsal olmayan etkileri, onların sellüler ya da sabsellüler membranlarda hızla stabilize ya da bazen labile olma etkilerinden ileri gelebilir. Glukokortikosteroidlerin, glukoz metabolizması üzerindeki etkileri dışında, kemik iliğinden dışırtımın artmasına ve kan damarlarından göçün azalmasına bağlı olarak nötrofillerin artması gibi etkileri bulunur. Glukokortikosteroid alımı, dolaşımdaki lenfositlerde derhal azalma olmasına neden olur; bu onların vasküler yaktan lenfoid dokulara hareketlerinin bir sonucu-

Tablo 7.1 Mineralokortikosteroid aktivitesi, antiinflamatuvar aktivite ve çeşitli kortikosteroidlerin etki süreleri

Kortikosteroid	Göreceli sodyum tutma etkisi*	Göreceli antiinflamatuvar etki*	Yaklaşık olarak eşit iv. ve oral dozlar (mg)	Yaklaşık plazma yarı ömrü (s)	Biyolojik yarı ömür (s)
Kısa etkili					
Hidrokortizon	1	1	20	1-2	8-12
Kortizon	0.8	0.8	25	0.5-1.5	8-12
Orta etkili					
Prednizolon	0.8	4	5	2.1-3.5	18-36
Prednizon	0.8	4	5	3.4-3.8	18-36
Metilprednizolon	0.5	5	4	3.5	18-36
Triamsinalon	0	5	4	2-5	18-36
Fludrokortizon	125	10		3.5	18-36
Uzun etkili					
Deksametazon	0	25	0.75	3-4.5	36-54
Betametazon	0	25	0.75	3-5	36-54

*Relatif karşılaştırma, hidrokortizonun mineralokortikoid ve glukokortikoid özellikleri 1 olarak belirlenir. Goodman ve Gilman (1992). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8. baskı, The McGraw-Hill Companies'in izniyle yayınlanmıştır.

dur. Onların immünoşüprezant etkilerinin bir bölümü olasılıkla lenfositin yeniden dağıtımına dayanır. Uzun süreli kullanım lenf düğümlerinin, dalağın ve timusun selfüleritesini ve boyutunu azaltır. Plazma hücrelerine karşı daha az etkili olmalarına rağmen hem sıvısal hem de hücresele bağışıklığı baskırlar. Kortikosteroidler ilk bağışıklık yanıtlarına karşı, daha önceden duyarlı hale getirildikleri bağışıklık yanıtlarına olduklarından daha etkilidirler. Lökositlerin ve doku makrofajlarının antijenlere ve mitojenlere tepki verme yeteneklerini inhibe ederler.

Glukokortikosteroidler mümkün olan en güçlü antiinflatuar ajanlardır. Lizozomal membranları stabilize ederler ve inflamasyon alanında proteolitik enzimlerin konsantrasyonunu azaltırlar. Fosfolipaz A2'yi inhibe eden lipokortin adlı proteinlerin sentezini artırırlar ve böylece arasidonik asit, lökotrienler ve prostoglandinlerin üretimini inhibe eder. Ayrıca COX-II dışavurumu ve dolayısıyla likosanoitlerin inflamatuvar etkileri inhibe edilir. Glukokortikosteroidler bazofillerden histamin salgılanmasını ve kapiller geçirgenliği azaltırlar ve vazokonstriksiyona neden olurlar. Glukokortikosteroidler idrarda kalsiyum kaybını tetiklerler ve bağırsaktan kalsiyum rezorpsiyonuna engel olurlar.

Glukokortikosteroidlerin suprafizyolojik miktarlarının istenmeyen etkileri, kas zayıflığı, kas kütesinin azalması ve çocuklarda büyümenin yavaşlamasıdır. Glukokortikosteroid kullanan hastalar enfeksiyonlara –özellikle pulmoner enfeksiyonlara ve sistemik fungal enfeksiyonlara– açık hale gelirler. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören hastalarda kan basıncının, kan şekerinin ve lipitlerinin izlenmesi önerilir.

Glukokortikosteroidler, bir yığın advers metabolik reaksiyona yol açmalarıyla bilinirler. Farma-

kolojik dozlarda vücuda ve yüze fazla yağ dağılımı, kılınma, şişmanlama, derinin incilmesi ve sitriya ile karakterize hastalıklar grubu olan iyatrojenik Cushing sendromu neredeyse kaçınılmazdır. Ayrıca şeker hastalarında hiperglisemi ortaya çıkabilir. Uzun süreli kullanım osteoporoz ve kalçalarda aseptik nekroz riski doğurur. Katarakt oluşumuna ve intraoküler basıncın artmasına karşı zaman zaman oftalmolojik kontrol yapılması önerilir. Ruhsal etkileri hafif öfori ve ciddi psikotik reaksiyonlar arasında değişir.

Kortizol (hidrokortizon sinonimi) doğal bir glukokortikosteroidtir. İnaktif metabolit kortizon ile denge içerisinde. Normal koşullar altında günlük hidrokortizon üretimi yaklaşık 20 mg'dir. Sirkadiyen ritimle salgılanır ve salgılanması hipotalamusta üretilen hipotalamik kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) ve dolaşımdaki steroidlerin negatif geribildirimleri ile hipofiz hormonu ACTH'nin kontrolindedir. Dolaşımdaki kortizolün kortikosteroid bağlayıcı globuline (transkortin) bağlanma afinitesi yüksektir ve %75 bu proteine bağlıdır. Kalıntılar serbesttir (%5) ya da plazma albümine bağlıdır (%2). Albümine bağlanma yeteneğinin bağlanma kapasitesi yüksek ama afinitesi düşüktür. Kortikosteroid bağlayıcı globulin hamilelikte ve östrojen tedavisi gören hastalarda yükselir. Hidrokortizon 17-hidroksikortikosteroidte metabolize edilir ve idrarla atılır. Kortizolün yarılanma ömrü 60-90 dakikadır. Proteine bağlanma doygunluğunun sonucu olarak glukokortikosteroidler, yüksek dozlarda hem dağılım hacminde hem de yarılanma ömründe artışa ortaya çıkan doza bağlı kinetik davranış sergiler. Pek çok glukokortikosteroid karaciğerde hidroksi- ve ketosteroid metabolitlerine dönüştürülür ve bunlar böbrekler tarafından glukuronit, sülfat ve unkonjuge ürünler olarak atılırlar. Enzim indükleyici ajanlar glukokortikosteroidlerin yararlılığını azaltır.

Glukokortikosteroidlerin endikasyonları, adrenal yetersizliği ve çeşitli tiplerdeki artirit gibi infeksiyöz olmayan, inflamatuvar süreçlerin tümü, oto bağışıklık hastalıkları, astım, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, özellikle Crohn hastalığı fakat ayrıca ülseratif kolit, pek çok cilt hastalığı ve bazı göz hastalıklarıdır. Bunların antimitotik aktiviteleri kanser karşıtı çeşitli kemoterapötik rejimlerde kullanılır. Halen çeşitli organ nakli programlarında immunosüprezant olarak önemli yer tutmaktadırlar.

Dışarıdan kortikosteroid verilmesi ACTH salgılanmasını baskılar ve bu da adrenal bez atrofisine yol açar. Bu nedenle glukokortikosteroid dozları hastanın alışmasına ve adrenal yetersizliği semptomlarını önlemeye olanak tanıyacak şekilde iyice azaltılmalıdır. Kısa süreli etki gösteren glukokortikosteroidler için adrenal baskılanması riskini azaltmak için dönüşümlü-gün rejimi uygulanmalıdır. Steroid yanıtı hastalıkların tedavisi için çok çeşitli glukokortikosteroidler kullanıma sunulmuştur (bkz. Tablo 7.1). Bunlar lipofilisiteleri, glukokortikosteroid ve mineralokortikosteroid güçleri ve bazen de etki süreleri bakımından hidrokortizondan farklılık gösterirler.

Hidrokortizon göreceli olarak kısa etkili bir ajandır. Adrenal yetersizliğinin ikame tedavisinde oral yoldan ve fludrokortizonla kombine olarak alınır. Hidrokortizon sodyum süksinat suda çözünebilir bir türevidir ve anafilaktik şok gibi hipersensitivite reaksiyonlarında ve akut bronkospazm gibi acil durumlarda parenteral yoldan kullanılabilir.

Vücutta aktif formda prednizolona dönüştürülen prednizon en yaygın kullanılan kortikosteroiddir. Oral alımdan sonra 1-2 saat içinde azami aktivitesi ortaya çıkar ve etkileri 36 saate kadar sürer. Kolonun aşağı taraflarında görülen kolit hastalıklarında

rektal alımda kullanılmak üzere, prednizon sodyum fosfat lavman şeklinde formüle edilmiştir.

Metilprednizolonun mineralokortikosteroid aktivitesi prednizon/ prednizolonunkinden daha düşüktür. Etki süresi karşılaştırılabilir niteliktedir. Adrenal hipofonksiyonel sorunları olan hastalarda ikame tedavisine pek uygun değildirler. Metilprednizolon sodyum süksinat parenteral kullanım için formüle edilmişken, metilprednizol astat intra-artiküler ya da peri-artiküler enjeksiyon için kullanılır. Ayrıca IM yoldan da verilebilir ki o zaman asetat enjeksiyon alanında yavaş yavaş emildiği için bu durumda 1-4 hafta arasında süren uzun süreli sistemik etki gösterir. 1-2 saat içinde görülen doruk etkilerle bağlı olarak oral emilimi hızlıdır. Oral yoldan alındığında etki süresi 1.5 gündür.

Deksametazon yüksek güce ve asgari düzeyde mineralokortikoid aktiviteye sahiptir. Oral alımdan sonra hızlıca emilir ve 1-2 saat içinde doruk etkileri görülür. Oral alımdan sonra etki süresi yaklaşık 3 gün ve sodyum fosfat türevlerinin enjeksiyonundan sonra birkaç haftadır. Etki süresinin uzun olması nedeniyle dönüşümlü-gün tedavisine uygun değildir. Anafilaksi ve beyin ödemi gibi akut bozukluklar için parenteral yoldan alınması uygundur. Fetus açısından özel risk taşıyan solunum sıkıntısı durumlarının (RDS) önlenmesinde de kullanılır. Doğumdan önce verilir. Deksametazonun sodyum fosfatı parenteral alımlarda, intra-artiküler enjeksiyonlarda ve yumuşak doku lezyonlarına yapılan enjeksiyonlarda kullanılabilir.

Betametazon çok nadiren oral olarak kullanılır. Onun da aktivite süresi uzundur ve bu nedenle o da dönüşümlü-gün tedavisinde kullanılabilir. Parenteral formülasyonu, iv ya da im yoldan verildiğinde etkisini hemen gösteren sodyum fosfat tuzudur. Deksametazonla aralarında pek çok benzerlik var-

dur; örneğin, metabolik yollar ve her ikisi de yeni-doğan solunum sıkıntısı ve yüksek kafa içi basıncın azaltılması durumlarında kullanılmaları açısından benzerlik gösterirler. Betametazon asetat ve sodyum fosfat kombinasyonları, intra-artiküler ve intra-lezyonal enjeksiyonda kullanıldıklarında bir depo preparatın sağladığı etkinin hemen ortaya çıkmasıyla birlikte etki süresinin uzun olması gibi ikili avantaja sahiptir.

Triamsinolon asetonid ve heksasetonid, romatolojik endikasyonlarda özellikle intra-artiküler, intra-bursal ve intrasinoviyal enjeksiyonda kullanılırlar. Triamsinolon kas içine verildiğinde uzun süreli sistemik bir etkiye sahiptir.

III. TİROİD HORMONLARI VE İLGİLİ

AJANLAR

III.a. Tiroid Hormonları

Tiroid bezi tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretir ve bu üretim tirotropinin (TSH) kontrolü altındadır. Tiroglogulin tiroid-foliküler hücrelerinde sentezlenir ve foliküllerin lümenlerine salgılanır. İyodür, aktif Na⁺-kotransport tarafından tiroid foliküler hücrelerine alınır. Peroksidaz iyodürün oksidasyonunu ve onun tiroglobuline eklenmesini katalize eder ki bu da mono-iyodotironin ve di-iyodotironin oluşumuna yol açar. Bunun sonucunda mono-iyodotironin ve di-iyodotironin, tri-iyodotironin ve tiroksin oluşumuna katılırlar. Tiroid bezinden sadece çok az tri-iyodotironin salgılanır. Tiroksin ayrıca periferik dokularda majör aktif hormon tri-iyodotironin ve inaktif revers T3 oluşturmak üzere deiyodinlenir. T3 kanda, kısmen, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) tarafından taşınır. Oysa ki T4 bu nakil proteinine T3'ten daha sıkı

bağlanır. Tiroksin iki di-iyodotironin molekülünün eşleşmesiyle oluşur. Biyolojik etkisi çok azdır ve daha çok bir pro-hormondur. Tiroid bezinden çok fazla miktarda salgılanır. Yarılanma ömrü T3'ten çok daha uzundur. Tiroid hormonları hücre membranlarındaki reseptör proteinlere bağlanırlar. Hücre içinde sitoplazmik bağlayıcı proteinlere, kromatin üzerindeki reseptörlere ve mitokondriye bağlanırlar. Hipofiz bezinde, iskelet kasında, karaciğerde, akciğerde, böbreklerde, ince bağırsakta ve kalpte çok sayıda tiroid hormonu reseptörleri bulunurken, dalakta ve testislerde az sayıda reseptör alanı bulunur. Bu reseptörlerin T4 için afinitesi T3 için olduğundan 10 kez daha düşüktür. Tiroid hormonları hedef hücrelerdeki transkripsiyonu arttırırken, hipofizden salgılanan TSH üzerinde negatif geribildirim sergiler. Olası preparatlar sentetik ya da hayvansal olabilirler.

Sentetik levotiroksin sodyum en yaygın kullanılan ve tercih edilen ilaçtır. Oral dozları tam olarak emilmez. Plazmada levotiroksin başta TBG olmak üzere %99'dan daha fazla proteinlere bağlıdır. En yüksek etkisine 3-4 hafta içinde ulaşır ve kronik tedavinin kesilmesinden sonra aktivitesi 1-3 hafta devam eder. Yarılanma ömrü 7 gündür ve bu durumda günde bir kez alınır. Başlıca advers etkisi hipertroidizm işaretleri ve belirtileridir.

Tri-iyodotironin (sinonim liotironin) idame tedavisinde nadiren oral olarak kullanılır. Yarılanma ömrü sadece sadece 24 saattir ve günlük çoklu dozlar halinde alınması gerekir ve ayrıca yüksek gücü nedeniyle kardiyotoksisite riski doğurur. Esasen diagnostik amaçlar için kullanılır. Miksödem koma tedavisinde ve tiroksin oral yoldan verilemediğinde parenteral yoldan alınması önerilir. Etkinin ortaya çıkmaya başlaması birkaç saat içinde gerçekleşir ve aktivitesi tedavinin kesilmesinden sonraki birkaç gün de sürer.

III.b. Antitiroid Preparatlar

Hipertiroidizm semptomları pek çok açıdan sempatik stimülasyon propranolol ve olasılıkla diğer selektif olmayan β -blokerlerin (bkz. Bölüm 3) semptomlarına benzediği için, temel hastalık üzerinde bir etkisi yokken, tirotoksikozda hızlı rahatlama sağlar.

Antitiroid aktiviteye sahip olası ajanlar tioamid karbimazol, metimazol, tiamazol ve propiltiourasil'dir. Bunlar tiokarbamid grubu antitiroid aktivite açısından vazgeçilmezdir. Etki mekanizması karmaşıktır. En önemli etki iyodin organikasyonunda bulunan tiroid peroksidaz-kataliz reaksiyonlarının inhibisyonuyla hormon sentezinin önlenmesidir. Bu ajanlar ayrıca iyodotirozinlerin eşleşmesini de bloke ederler.

Propiltiourasil ayrıca T4 ve T3'ün periferel deiyodinlenmesini de inhibe eder. Tiroid hormonlarının sentezi salgılanmalarından daha fazla etkilendiği olduğu için klinik etkiler yavaş yavaş ortaya çıkar ve T4 depolarının boşalması birkaç hafta sürebilir.

Antitiroid ajanlar hipertiroidizmin tedavisinde kullanılırlar. Farklı ajanlar aynı derecede etkilidir ve aynı toksik potansiyele sahiptirler. En yaygın advers etkileri kaşıntı iken en ciddi reaksiyon hastaların % 0.5'inde görülen ölümcül agranülositozudur.

Propiltiourasil oral yoldan alındığında hızla ama eksik emilir. Karaciğerde 1-2 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüyle metabolize edilir.

Karbimazol hızla emilir ve aktif metabolit metimazola dönüştürülür. Metimazol karaciğerde metabolize edilir ve %10'dan daha azı metabolize edilmemiş metimazol olarak idrarla atılır. Metimazolun eliminasyon yarı ömrü 5 ve 15 saat arasında değişir. Klinik yanıtlar 10-20 gün içinde görülür ama en yüksek düzeyde inhibisyona ulaşmak için 2-10 hafta gereklidir. Metimazol anne sütüyle atıldığı için yenidoğan çocukta hipotiroidizme ve guatra neden olabilir.

III.c. İyodin

İyodin operasyon öncesi ve tirotoksik krizlerin tedavisinde kullanılır. Tiroglobulinin proteolizini geçici olarak inhibe eder ve tiroksin salgılanmasını önler. İyodin ayrıca tiroid bezini büzerek daha az damarlı hale getirir ve cerrahi prosedürü basitleştirir. Klinik etkileri 24 saat içinde görülür. Oral alım için çeşitli sıvı solüsyonları bulunur. İyodin yenidoğanda guatra ve hipotiroidizme neden olabileceği için gebeliğin son iki trimesterinde kontrendikedir. Ayrıca emzirme sırasında da önerilmez.

En yaygın advers etkileri gastrointestinal rahatsızlık ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Radyo iyodin (¹³¹I), tiroid hücrelerini sonuçta kaçınılmaz olarak hipotiroidizme neden olacak şekilde öldürür ve bu genelde tiroksin gereksiniminin yerine geçer. Kapsül olarak alınması hipertiroidizmde etkili bir oral tedavi yöntemidir. Hasta gebe olmamalıdır ve tedaviyi takip eden aylar içinde gebe kalmamalıdır. Emzirme durumunda kontrendikedir. Ağrılı radyasyon tiroiditi ortaya çıkabilir.

IV. DİYABETLİ HASTALARDA

KULLANILAN İLAÇLAR

IV.a. İnsülinler

İnsülin 5808 moleküler ağırlığa sahip bir proteindir. Disülfid köprülerle bağlanmış A ve B olmak üzere iki zincirden oluşur ve toplamda 51 amino aside sahiptir. İnsülin sentezinde proinsülin insüline ve C-peptide hidrolize edilir. İnsülin salgılanması glukoz, vagal stimülasyon ve bazı amin asitler tarafından uyarılır. Pankreatik beta hücreleri üzerindeki K^+ ve Ca^{2+} kanallarının ikisi de insülin salgılama mekanizmasında rol oynar. Açlık durumundaki düşük glukoz düzeylerinde ATP tükenir ve K^+ kanalları açılır. Hücre dinlenme sırasında hiperpolarize durumdadır. Hiperglisemi, ATP'ye bağımlı potasyum kanallarını kapatan intrasellüler ATP'yi artırır. Hücre depolarize eder, Ca^{2+} kanalları açılır ve Ca^{2+} akışıyla birlikte insülin kana salgılanır. İnsülin, pek çok doku membranında bulunan insülin reseptörleri tarafından yüksek özgüllük ve yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu reseptörler bağlanma alanı niteliği taşıyan bir α altbirimi ve membranı geren ve tirozin kinaz içeren β altbirimden oluşur. α altbirimine bağlanma tirozin kinaz aktivitesini uyarır ve hücredeki proteinlerin fosforilasyonu ortaya çıkan başlıca etkidir. Bunu çeşitli glukoz transporterlerinin (ki bunların en önemlisi GLUT4'tür), hedef hücrelerin membranlarında up-regülasyona uğraması izler. İnsülinin bağlanması reseptör altbirimlerinin agregasyonuna ve tekrar eden bağlanma reseptörün internaizasyonuna ve yıkımına yol açabilir. İnsülin glikogenezini artırır ve karaciğerdeki glikogenezin, ketogenezin ve glukoneogenezin glukojenik etkilerine karşıt durur. Kaslarda protein sentezini ve glikogenezini artırır. İnsülin yağ kabulünü ve adipsitlerde depolanmasını artırır. Dolaşımdaki lipoprote-

inlerden trigliserid hidrolizini ve lipoprotein lipazını uyarır, lipoprotein hidroliz tarafından türetilen yağlı asitlerin esterefikasyonuna olanak veren gliserofosfat türeterek glukoz naklini ve glikolizi artırır ve ayrıca adipoz dokularda lipolizi önleyerek intrasellüler lipazı inhibe eder.

İnsülin dolaşımdan karaciğer ve böbrekler tarafından çıkarılır. A ve B zincirleri arasındaki disülfid bağlantılar glutation insülin *trans*-hidrojenazın etkisiyle hidrolize edilir. Bu parçalanmadan sonraki degradasyon proteoliz tarafından meydana gelir. Deri altına insülin enjeksiyonuyla tedavi gören hastalarda karaciğer tarafından %40, böbrekler tarafından %60 klirens gerçekleştirilir. Dolaşımdaki insülinin yarı ömrü 3-5 dakikadır.

İnsan insülini rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak sentezlenmiştir ve doğal hormonla aynıdır. İnsan insülini ayrıca enzimatik olarak bir amino asidin yer değiştirdiği domuz insülininden de semisentetik prosedür izlenerek üretilebilir. Yüksek oranda saflaştırılmış domuz ve sığır insülinlerinin, insan insülinleriyle karşılaştırıldığında antijenesite açısından önemli bir dezavantajı bulunmamasına rağmen, pek çok ülkede hayvansal insülinlerin yerini insan insülinleri almaktadır.

İnsülin lispro piyasada bulunan bir insülin analogudur. İnsülin ile farkı 28. ve 29. konumdaki amino asitlerin tersine dönmüş olmasıdır ve bu onun emilim hızını artırırken etki süresini kısaltır. Glukoz düşürücü etkisi 15 dakika içinde ortaya çıkar ve 2-5 saat arasında sürer.

İnsülinler etki süreleri açısından farklılık gösterirler. Fizyolojik pH değerinde, subkutan haznelere daha yavaşça emilen formülasyonlar üretilerek etki süreleri anlaşılabilir. Bu protein protamin ya

da çinko eklenerek başarılabilir. Böylece kısa etkili, orta etkili ve uzun etkili insülinler arasında ayırım yapılabilir (bkz. Tablo 7.2). Bununla birlikte bu grupların büyük ölçüde örtüştüğünü ve emilim hızı ve dolayısıyla etki süresi sadece formülasyon farklılıklarına değil ayrıca ilacın verilme alanına, dokulardaki kan akımına, pH değerine ve başka değişkenlere bağlı olduğu için bu gruplar arasındaki farklılıkların bireyler arasında çok çeşitlilik gösterdiğini unutmamak gerekir.

Kısa etkili ve aynı zamanda hızlı etkili insülinler kristalin çinko-insülin berrak solüsyonlardır. Bunlar çoğunlukla subkutan yoldan verilirler, fakat ayrıca im. ya da iv. yoldan, diyabetik ketoasidozda ve ameliyat sırasında infüzyon pompalarıyla uygulanmaları da mümkündür. Bunlara örnek olarak, Aktrapit (monokomponent saflıkta, çözünebilir bir biyosentetik insan insülini) ve Humulin Regular (rDNA kökenli, yani rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen, biyosentetik insan insülini) gösterilebilir.

Orta ve uzun etkili insülinler pH değeri nötr, ya NPH insülinlerinde fosfat tamponda protamin içeren ya da lente ya da ultralente insülinler içinde asetat tamponda farklı çinko konsantrasyonlarına sahip amorf ve kristalin çinko insülin karışımlarından oluşan bulanık süspansiyonlardır. Uzun etki süreleri sadece yavaş emilmelerine bağlı olduğu için bu insülinler sadece subkutan yoldan verilmelidirler. Bunlar genelde kısa etkili preparatlarla birleştirilirler. Humulin NPH (rDNA kökenli izofan biyosentetik insan insülini süspansiyonu) ve Monotard HM (%30 amorf ve %70 kristalin çinkoya sahip, tek bileşenli bir biyosentetik insan insülini süspansiyonu) örnek olarak gösterilebilir.

Bifazik insülinler, çeşitli oranlarda kısa etkili ve orta etkili sabit doz kombinasyonları halinde bulunurlar. Biyosentetik kökenli insan insülini süspansiyonu (%30 çözünebilir ve %70 izofan) Aktrafan HM, rDNA kökenli biyosentetik insan insülini süspansiyonu (sırasıyla- %20-30-40 reguler ve %80-70-60

Tablo 7.2 Çeşitli insülinlerin etkilerinin ortaya çıkışının ve etki sürelerinin karşılaştırılması

Ticari ad	Etki zamanı (saat)			
	Başlangıç	Doruk	Süre	
<i>Hızlı ve kısa etkili insülinler</i>				
Aktrapid HM	0,5	2,5-5	8	Tüm HM insülinler ile karıştırılabilir Humulin N ve L ile karıştırılabilir
Humulin R	0,3-0,5	1-3	5-7	
<i>Orta ve uzun etkili insülinler</i>				
Humulin N	1	2-8	18-20	Humulin R ile karıştırılabilir Aktrapid HM ile karıştırılabilir Aktrapid HM ile karıştırılabilir Humulin R ile karıştırılabilir
Monotard HM	2,5	7-15	22	
Protafan HM	1,5	4-12	24	
Humulin L	2	6-8	22-24	
<i>Bifazik insülinler</i>				
Humulin 20/80	0,5	1,5-8	14-16	
Humulin 30/70	0,5	1-8	14-15	
Humulin 40/60	0,5	1-8	14-15	
Aktrafan HM	0,5	1-12	20-24	
Mikstard	0,5	1-12	24	
<i>Ultra uzun etkili insülinler</i>				
Humulin U	4-6	8-20	24-28	Regüler insülin ile karıştırmayınız
Ultratard HM	4	8-24	28	

izofan) Humulin ve bifazik biyosentetik insan insülini süspansiyonu (surasıyla- %10-20-40 çözünebilir ve %90-80-60 izofan insülin) Mikstard örnek olarak verilebilir. İnsülinler genelde tek kullanımlık iğneler ve şırıngalarla subkutan yoldan verilirler. Çok sayıda subkutan enjeksiyon gerçekleştirilebilmesine olanak tanıyan portatif, kalem büyüklüğünde enjektörler geliştirilmiştir.

Olası hipoglisemi semptomları dışında, aynı bölgeye tekrar tekrar yapılan enjeksiyonlar nedeniyle lipohipertrofi, bölgesel alerjik cilt reaksiyonları ve genel alerjik reaksiyonlar da advers etkiler arasındadır.

Selektif olmayan β -adrenerjik antagonistlerin verilmesi insülin gereksinimini değiştirebilir. Beta blokerlerin kullanılmasının bir diğer sonucu, onların hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilmesidir.

IV.b. Oral Hipoglisemik Ajanlar

İnsülin reseptörlerinin down-regülasyonuna uğraması sonucu ya da pankreasın oluşturulmuş olmasına rağmen insülin salgılayamaması durumlarında insülin direnci görülen insüline bağlı olmayan diyabet mellitus hastalarına (NIDDM, tip II diyabet) oral antidiyabetik ajanlar önerilir. Bununla birlikte oral antidiyabetik ajanlar her zaman kan glukoz konsantrasyonunu normalleştiremezler ve bu durumda insülinle birlikte kullanılmaları ya da yer değiştirmeleri gerekir. Ayrıca uygun beslenme düzenlemesi yapılmaksızın kullanılmalıdır.

IV.b.1. α -Glukosidaz İnhibitörleri

İnce bağırsak mukozası hücrelerindeki α -glukosidaz enzimlerini inhibe eden bu ajanlar

di-, oligo- ve polisakaritlerin monosakaritlere dönüşerek bozulmasını baskılar ve böylece karbonhidrat emilimini azaltır. Bu yolla kandaki glukoz düzeylerinin yemek sonrası yükselmesi önenebilir ya da azaltılabilir.

Akarboz ve miglitol bu yönde kullanılan ajanlardır. Akarbozun sadece bakteriyel bozulmaya uğramış ürünleri emilir ki bunlar böbrekler tarafından hızla elimine edilir. Advers olayların başında, nadiren bağırsak tıkanıklığı ile karıştırılabilecek gastrointestinal şikayetler gelir. Bazı hepatoksisite vakaları da bildirilmiştir.

Miglitol %60-90 oranında emilir. 2-3 saatlik bir eliminasyon yarılanma ömrüyle, renal boşaltım tarafından elimine edilir. Bazen hafif gastrointestinal rahatsızlıklar ortaya çıkabilir.

IV.b.2 Biguanidler

Biguanidlerin etkinliği, en azından kısmen, hücresel glukoz alımının yükselmesine ve dokulardaki glukoz kullanımına bağlıdır. Metformin de karaciğerdeki glukoneogenezi inhibe eder. Kullanılan diğer mekanizmalar gastrointestinal yolda indirgenmiş glukoz emilimi, plazmadaki glukagon düzeylerinde düşme ve insülinin reseptörlerine yüksek oranda bağlanmasıdır. Kandaki glukoz düzeyini düşürme çalışması, işlevsel pankreatik β -hücrelerinin varlığına bağlı değildir; ya da belki minimum düzeyde onlara bağlıdır. Esasen, biguanid tedavisi sırasında hipoglisemiye rastlanmaz. Bu nedenle biguanidlerin hipoglisemik ajanlardan daha öglisemik oldukları düşünülür.

Ciddi şekilde fazla kilosu olan tip II diyabet hastalarında, bu hastalarda insülin direnci yüksek yaygınlığa sahip olduğu için, biguanidler ilk tercih

edilen ajanlar olabilirler. Fenformin, buformin ve metformin bu tür ajanlardır. Yüksek oranda öldürücü laktik asidoz riski taşıdığı için fenformin artık tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte diğer biguanidlerde biraz laktik asidoz riski bulunmaktadır. Biguanidler bu nedenle dikkatle ve ikinci tercih olarak kullanılmalıdır. Yetersiz renal ya da hepatik fonksiyon, enfeksiyonlar ve aşırı alkol alınması bunların risklerini artırır. En çok metformin kullanılır. Oral yoldan verilmesinin ardından %50 oranında emilir ve 1.5-3 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir ve değişmemiş ilaç olarak özellikle idrarda elimine edilir. Metforminin en çok görülen advers etkileri gastrointestinal ya da tat alma bozukluklarıdır.

IV.b.3. Sülfonilüre

Sülfonilüreler insülin salgılanmasını artırır. Pankreatik β -hücre membranlarındaki K^+ kanallarını bloke ederler ve insülin salgılanmasını arttıran β -hücrelerinin depolarize olmasına neden olurlar. Ayrıca glukagonun etkilerini antagonize ederler ve hedef dokularda insülin etkinliğini güçlendirirler. Fakat bazı pankreatik β -hücrelerinin bu ajanlara yanıt vermesi zorunludur ve insüline bağlı diyabet (tip I diyabet) hastalarında kullanılamazlar.

Tip II diyabet hastalarında, sülfonilüreler kandaki glukozun iyi kontrol edilmesini sağlarlar. Ancak, uzun dönem prognozda ne ölçüde yararlı oldukları ve doku hasarlarına (örn. mikrovaskülopati) karşı koruyup korumadıkları tartışmalıdır. Bazen yeterli kontrol sağlamak için sülfonilüreler biguanidlerle birlikte kullanılırlar.

Söz konusu ajanlar klorpropamid, tolbutamid, tolazamid, asetoheksamid ve ikinci jenerasyon sülfonilüreler glibenklamid, glüklazid, gliburid, glime-

pirid, glipizid ve diğerleridir. Sülfonilürelerin çoğu esasen hepatik metabolizma ile elimine edilirler ve fenitoin, karbamazepin ve rifampisin gibi enzim indükleyiciler ile ya da simetidin, flukonazol, ketokonazol gibi enzim inhibitörleri veya mikonazol ile etkileşimler meydana gelebilir. Çeşitli sülfonilüreler %90'ın üzerinde bir protein bağlanımına sahiptirler ve bu durumda yer değiştirme etkileşimleri beklenebilir.

Klorpropamid (yarılanma ömrü 30 saatin üzerinde) uzun etkilidir ve ciddi ve uzun süren hipoglisemiyle ilişkilendirilir. Yaygın olarak tolbutamidle değiştirilir. Tolbutamid kısa etkili bir ajandır. Karaciğerde 6-10 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüyle hızla metabolize edilir. Protein bağlanımı %90'ın üzerindedir. Daha güçlü sülfonilürelere göre daha az ve daha hafif hipoglisemiye yol açma avantajına sahiptir.

Tolazamid yavaş emilir ve hipoglisemik etkisi ancak birkaç saat sonra belli olur. Karaciğerde 7 saatlik eliminasyon yarı ömrüyle metabolize edilir. Fakat metabolitlerinden birkaç tanesi hipoglisemik etkinliği tutarlar. Etki süresi klorpropamidden daha kısadır.

Asetoheksamid 10-16 saatlik bir etki süresine sahiptir. Karaciğerde aktif bir metabolite metabolize edilir. Asetoheksamid artık sık kullanılmaz ve erginlik başlangıcı diyabet hastalarında kullanılması nadiren önerilir.

Glibenklamidin etki süresi ortadır. Oral dozdan yaklaşık 4 saat sonra doruk düzeylerde emilir. Protein bağlanımı %90 civarındadır. Glibenklamid yaklaşık 10 saatlik bir yarılanma ömrüyle karaciğerde metabolize edilir. İdrarla atılan metabolitlerin bazıları hipoglisemik etkinliğe sahiptirler ve bu ne-

denle ciddi renal yetmezlik durumlarında glibenklamid kontrendikedir. Etki süresi yaklaşık 24 saat olduğu için günde bir kez verilebilir.

Gliburid çok etkilidir ve etki süresi en az 24 saate kadar uzayabilir. Karaciğerde metabolize edilir. Ciddi hipoglisemiye yol açabilir. Klorpropamidde olduğu gibi, gliburid tedavisi sırasında etanol alan hastaların az bir bölümü kızarma reaksiyonu gösterebilir.

Gliklazid yavaş emilir. İdrarda metabolize edilir ve kısmen 6-14 saatlik eliminasyon yarı ömrüne sahip, değişmemiş ilaç şeklinde idrarla atılır. Etki süresi yaklaşık 12 saattir. Gliklazid platelet yapışkanlığını azaltır ve fibrinolitik etkinliği artırır. Her iki faktör de diyabetlerde uzun dönem organ yetmezliğinin patogenezinde görüldüğü için bu durum önemsenmelidir.

Glimepirid, gliklazidden daha hızlı emilir ve 2-3 saatte doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. %99'un üzerinde, çok yüksek bir protein bağlanımına sahiptir. Karaciğerde 3-6 saatlik bir eliminasyon yarılanma ömrüyle metabolize edilir. Altif hidroksi metabolitinin eliminasyon yarı ömrü 5-8 saattir ve glimepiridin hipoglisemik etkinliğinin bir kısmından bu metabolit sorumludur.

Glipizid, 1 saat sonra en yüksek etkisine ulaşır ama etki süresi 24 saatin üzerine çıkabilir. Karaciğerde inaktif metabolitlere dönüştürülür.

IV.b.4 Diğer Oral Hipoglisemik Ajanlar

Repaglinid sülfonilüre bir ajan değildir ama etki mekanizması çok benzerdir. β -hücre membranındaki ATP'ye bağlı potasyum kanallarını kapatıp bunun sonucunda depolarizasyona neden olur,

kalsiyum kanallarının açılmasını ve insülin salımının artmasını sağlar. Hızla emilir ve doruk plazma düzeylerine 1 saat sonra ulaşır. Protein bağlanımı %98'in üzerindedir. Repaglinid karaciğerde metabolize edilir ve eliminasyon yarı ömrü 1 saattir. Ayrıca advers etki profili sülfonilürelerinkine çok benzer (hipoglisemi dışında, gastrointestinal şikayetler ve cilt reaksiyonları). Tiazolidinedion türevleri periferde insülin duyarlılığını artırır, özellikle yağ ve kas dokularında. Bunların etki mekanizmaları henüz kesin olarak açıklanamamıştır. Yorgunluk, gastrointestinal şikayetler ve kas ağrısı oldukça sık bildirilen advers etkilerdir. Hepatoksisite de ciddi problem yaratabilir.

IV.c. Glukagon

Glükagon 29 amino asitlik tek bir zincirden oluşan bir polipeptittir. Langerhan hücrelerinin pankreatik adacıklarının α -hücreleri tarafından sentezlenir. Öncü peptidlerinden biri, diğer glükogan benzeri peptitler gibi intestinal hücreler tarafından salgılanan 69 amino asitlik bir polipeptit olan glisentindir. Glükagon hepatik hücreler üzerindeki özel reseptörlere bağlanır ve adenil siklaz etkinliği ile cAMP üretimini artırır. Bu glikogenolizis ve glukoneogenezi uyarak plazmadaki glukozu yükseltir. Glukagon bu metabolik etkiler dışında ama ayrıca cAMP artışı tarafından aracılık edilen güçlü, pozitif inotropik ve kronotropik kardiyak etkilere sahiptir ve bu etkiler β -adrenerjik agonistlerin etkilerine benzerdir ama β -adrenoseptörlerini atlar.

Özellikle, oral glukoz alımının mümkün olmadığı diyabet hastalarında hipoglisemi tedavisinde kullanılması önerilir. Bununla birlikte ancak yeterli glikojen depoları mevcutsa bu konuda etkili olacağını unutmamak gerekir. Glukagon ayrıca endokrin tümörlerinin tanısında ve β -hücreleri fonksiyonunu

onaylamak için kullanılır. Beta kuşatma aşırı dozlarında pozitif kardiyak inotropizm üretmede etkili olabilir.

Glukagon, subkutan ve intramasküler enjeksiyon alanlarından hızla emilir. Karaciğerde, böbreklerde, ayrıca plazmada ve reseptör alanlarında büyük ölçüde degradasyona uğrar. Plazmada yarılanma ömrü birkaç dakikadır.

Advers etkileri genel olarak hafiftir; biraz bulanıklık olabilir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda, pozitif inotropik etkisi miyokardiyal iskemiye neden olabilir.

V. KALSİYUM HOMEOSTAZI

Kalsiyum metabolizması, temelde paratiroid hormon (PTH), D vitamini ve kalsitonin tarafından düzenlenir. Fakat glukokortikosteroidler de renal kalsiyum boşaltımını uyararak, D vitamini uyarımlı intestinal kalsiyum geçişine karşı çıkarak, kemik kolajen sentezini inhibe ederek ve PTH uyarımlı kemik emilimini güçlendirerek kalsiyum homeostazını değişikliğe uğratar. Östrojenler menopoz sonrası dönemde PTH'nin tekrar kemik emme etkisine karşı durarak hızlı kemik kaybını önler.

Paratiroid hormonu, paratiroid bezlerde üretilen 84 amino asitten oluşan tek zincirli bir polipeptittir. Serum kalsiyumu artırır ve serum fosfatı düşürür. Kemikte kalsiyum emilimini artırır. Osteoblastların etkisini artırarak, dolaylı olarak osteoklastik etkinliği artırır. Düşük dozlarda PTH'nin kemik emilimini tetiklemeksizin kemik oluşumunu hızlandırabileceği kanıtlanmıştır. PTH böbreklerde kalsiyum emilimini ve fosfat atılımını artırır. Böbreklerdeki bir diğer önemli aktivitesi de 1,25-dihidroksivitamin D'nin sentezinin artmasıdır. Serum kal-

siyum düzeylerinin yüksek olması PTH salgılanımını inhibe eder ve yüksek serum fosfat serbest serum kalsiyumu düşürür ve dolayısıyla PTH salgılanımını uyarır. PTH analogları osteoporoz tedavisinde değerlendirilmektedir.

V.a. D Vitamini

D vitamini besinlerde bulunan bir sekosterooiddir ama asıl olarak ultraviyole ışınların etkisi altında kolesterolden ciltte enzimatik olmayan biçimde üretilir. D vitamini sentezi PTH tarafından ilerletilir. Bu D3 vitamini ya da kolekalsiferoldür. D2 vitamini, ergakalsiferol sebzelede bulunur. D vitamini çok sayıda aktif molekülün öncülüdür. Karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye hidroksillenir ve daha sonra böbreklerde 1,25-dihidroksivitamin D'ye ve 24,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürülür. D2 vitamini, D3 vitamini ve 25-hidroksivitamin D, kalsifediol olarak ve 1,25-dihidroksivitamin D kalsitriol olarak klinik kullanımda bulunur. D vitamini intestinal yolda kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Kemikte 1,25-dihidroksivitamin D kalsiyum emilimini artırarak plazmadaki kalsiyumu yüksektir. 24,25-dihidroksivitamin D osteoblastik etkinliği artırarak kemiklerde kalsiyum depolanmasını artırır. Böbreklerde D vitamini kalsiyum ve fosfat emilimini artırır.

D vitamini eksikliği, çocuklarda raşitizm ve yetişkinlerde osteomalasi, kronik renal yetmezliği olan hastalarda renal osteodistrofi D vitamininin farmakoterapötik kullanımları arasındadır. Böbreklerinde 1,25-dihidroksivitamin D sentezi eksikliği olan hastalarda metabolik raşitizm tedavisinde kalsitriol ya da kalsitriolün analogu olan dihidrotaşisterol seçilmelidir. Pek çok koşul altında hipoparatiroidizm, D vitamini ve kalsiyum kaynağı olan besinlerele tedavi edilebilir. D vitamini etkinliğine

sahip olmayan D vitamini türevi kalsipotriol sedef hastalığının tedavisinde kullanılır.

D vitamini ve onun metabolitleri plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. Bu moleküller karaciğer tarafından temizlenirler; 25-hidroksivitamin D ve 24,25-dihidroksivitamin D'nin eliminasyon yarı ömrü birkaç haftadır ve 1,25-dihidroksivitamin D'nin eliminasyon yarı ömrü saatlerle ölçülür.

Aşırı D vitamini, hiperglisemi ve nefrokalsinozla karakterize ciddi D vitamini toksisitesine neden olan D hipervitaminozu ortaya çıkarabilir.

V.b. Kalsitonin

Kalsitonin 32 amino asitten oluşan tek zincirli bir polipeptittir. Tiroid bezinin parafoliküler hücreleri tarafından salgılanır. Fakat dolaşımında kalsitoninin çeşitli biçimleri bulunur ve bunlara birkaç öncü de dahildir. Kalsitonin kemiğin osteoklastik emilimini inhibe eder ve idrarda kalsiyum ve fosfat atılımını artırır. Paget hastalığında, hiperkalsemide ve osteoporozda kullanılır.

Salmon, porsin ve insan kalsitonini olmak üzere üç formu bulunur. En antijenik ürün olan porsin kalsitoninin uzun dönem kullanımı nötrleştirici antikolar üretilmesine yol açabilir. Bu nedenle sentetik salmon preparatları tercih edilir. En az immunojenik olmasına rağmen insan kalsitonini onlar kadar etkili değildir. İnsan kalsitonin monomerin yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakika iken salmon kalsitoninin yarılanma ömrü çok daha uzundur. Fakat, bu yarılanma ömrü süreleri etki süresiyle doğrudan bağlantılı değildir; etki süresi iv yolda verildiğinde 30 dakika ve 12 saat arasında, im ya da subkutan olarak verildiğinde 8 saat ve 24 saat arasında değişir.

Kalsitonin böbreklerde, kanda ve diğer dokularda metabolize edilir. Geçici bulantı, kızarıklık ve alerjik cilt reaksiyonları sık karşılaşılan advers etkilerdir.

V.c. Bisfosfonatlar

Bisfosfonatların tümü pirofosfat analoglarıdır. Osteoklast kemik emilimini, hidroksipatit kristallerinin oluşumunu ve bu kristallerin çözünmesini inhibe ederler; fakat mekanizmaları daha tam olarak anlaşılmamıştır. Kemik homeostazıyla ilgili diğer etkileri, PTH, prostaglandinler ve 1.25-dihidroksivitamin D'nin inhibisyonunu içerir. Bisfosfonatlar kemiğe yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu nedenle kullanımları durdurulduktan sonra da devam eden bir etki süreleri vardır.

Ajanlar, etidronik asit, pamidronik asit, klodronik asit, alendronik asit ve tiludronik asittir. Klodronik asit ve pamidronik asit formülasyonları intravenöz kullanım için uygundur. Menopoz sonrası osteopoz, hiperkalsemi ve paget hastalığının tedavilerinde kullanılırlar.

Oral formülasyonlar yetersiz emilimler ve biyoyararlanım oranları %1-6 arasında değişir. Emilimi arttırmak için boş mideye alınmaları gerekir. Dozu yükseltmek gastrointestinal şikayetlere yol açacaktır. %20 ve 50 arasında emilen doz kemiklere çekilir ve çok yavaş salınır. Serbest bisfosfonat yaklaşık 20 saatlik bir yarılanma ömrüyle idrarla elimine edilir.

Advers etkileri oral kullanımdan sonra gastrointestinal rahatsızlıklar, grip benzeri semptomlar ve cilt reaksiyonları, hafif hipokalsemi; intravenöz kullanımdan sonra ise geçici geçici proteinüri ve nadiren de renal fonksiyonun gerilemesidir.

VI. GONADAL HORMONLAR VE

İNHİBİTÖRLERİ

Cinsiyet hormonları esasen gonadlarda üretilir; östrojen, progesteron ve küçük miktarlarda testosteron yumurtalıklarda ve testislerde asıl olarak testosteron ama az miktarda östrojen üretilir. Her iki cinsiyette de az miktarda androjen adrenal bezinde üretilir. Kadın cinsiyet hormonları ergenlikten menopoza kadar normalde yumurtalıklar tarafından salgılanır. Hipofiz ve yumurtalık etkinliğinin baskılandığı gebelik döneminde ise plazenta tarafından büyük miktarlarda östrojen üretilir. Gonadtaki testosteron, östron ve östradiol sentezi yolları adrenal korteksindekilerle aynıdır. Kolesterol, öncü 17α -hidroksipregnenolon yolu ile nicelik olarak büyük androjen dehidroepiandrosteron (DHEA) oluşturan pregnenolona dönüştürülür. Pregnenolon ayrıca progesteronun doğrudan öncüsüdür. Androjen etkinliği çok zayıf olan DHEA androstenedion yolu ile testosterona ve östrona dönüştürülür. En önemli östrojen östradioldür. Testosteron, daha sonra karaciğerde, dolaşımında ve hedef hücrelerde daha zayıf östrojen östrona oksitlenen östradiolün öncüsüdür. Östronun metabolik ürünleri östrojen ve östrioldür. Androstenedion tarafından türetilen menopoz sonrası östron, predominant östrojendir. Gonadal hormonlar üremenin biyokimyasını düzenlerler. Hipofiz bezinin ön lobu tarafından salgılanan FSH ve LH ile eşleşen bir geribildirim sahiptirler (bkz. Bölüm I.a.1). Endikasyonları özellikle endokrinolojidedir. Bununla birlikte, gonadal hormonların analogları onkolojide de kullanılır (bkz. Bölüm 10).

VI.a Androjenler ve Anabolik Steroidler

Testosteron testislerdeki Leydig hücreleri tarafından üretilen başlıca androjendir (yetişkin erkek-

lerde günde yaklaşık 8 mg üretilir ama 2.5-10 mg arasında değişkenlik gösterebilir). Esasen karaciğerde metabolize edilir ve idrarında 17-ketosteroid olarak atılır. Testosteron dolaşımında yaklaşık %60 oranında α_2 -globuline (cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin) bağlıdır. Kalan testosteronun çoğu albümine bağlıdır. Deri, prostat, seminal keseler, epididimis ve böbrekler gibi çeşitli dokularda enzim 5α -redaktöz tarafından daha etkili olan 5α -dihidrotestosterona dönüştürülür. Androjenler, testosteron ve dihidrotestosteronun sitozol androjen reseptörüne bağlandığı hedef hücrelerde hücre içinde etki gösterirler ve akabinde fonksiyonel proteinlerin sentezini indüklerler. Androjenler büyümeyi iletirler ve erkek cinsiyet organlarının ve ikincil erkeksi karakteristik özelliklerin gelişmesi ve korunması için gereklidirler. Erkeklerde yüksek dozda androjen gonadotropin salgısının baskılanmasını indükler ve sonuçta testis tübülleri ve interstisyel hücrelerde atrofi görülür. Kadınlara verilen farmakolojik dozlar yüzde ve vücutta kıllanmayı tetikler ve ayrıca sesin kalınlaşmasına, klitorisnin büyümesine, alın kellemesine ve çıkıntılı kaslanmaya neden olur. Doğal androjenler eritrosit üretimini uyarırlar.

Erkeklerde testosteron hipogonadizmde, örneğin Klinefelter sendromunda ya da orkiektomi sonrasında ve hipopituitarizm için kullanılır.

Spermatogenez uyarılmak için hem testosteron hem de gonadotropik hormonların verilmesi gerekir. Testosteron ve türevleri çeşitli yollardan verilebilirler. Fluksimesteron ve metiltestosteron, 17α -alkile türevlerdir ve oral yoldan verildiklerinde etkilidirler. Mesterolol 17-alkali olmayan bir türevidir ve o da oral yoldan etkilidir. Testosteronun kendisi oral olarak alındığında etkisi azdır ve dilatına ya da implant şeklinde uygulanır. Testosteronun

esterifikasyonu yoluyla im enjeksiyon için yağlı solüsyon şeklinde, uzun etkili testosteron türevi formülasyonlar geliştirmiştir.

Androjenler antikoagülan etkiyi güçlendirirler. Libidoda değişim, ödem oluşması, kilo alımı ve jinekoma gibi görülen advers etkiler arasındadır. Androjenler potansiyel olarak hepatotoksiktir.

Büyümeyi ilerleten ya da anabolik etkiler (kas üzerindeki trofik etkiler ve nitrojen atılımının azalması), bazı androjen analoglarında erkek üreme organları ve ikincil erkek özelliklerinin korunması üzerindeki androjenik etkilerden ayrılmıştır. Bunlara örnek olarak oksimetolon, oksandrolon, nandrolon ve stanozol verilebilir. Bu anabolik steroidler (testosteron türevleri) dikkatli seçilmiş hastalarda kemik iliği aplazisi tedavisinde önemli olabilirler. Endikasyonları, eğer rekombinant eritropoietin kullanımının uygun olmadığı durumlarda, kronik aplastik anemi ve renal yetmezlik durumunda anemi tedavisidir. Ayrıca kadınlarda menopoz sonrası osteoporoz tedavisinde ve metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadırlar (bu durumlarda sırasıyla bisfosfonatlar ve antihormonların tercih edilmesi gerekmesine rağmen). Stanozol kalıtsal anjiodem tedavisinde olumlu etkilere sahiptir.

Anabolik steroidler ciddi advers etkilere neden olabilirler: tümör oluşumu, spermatogenezin azalmasıyla birlikte testiküler atrofi ve kadınlarda virilizasyon. Spor alanında zaman zaman kötüye kullanılan anabolik steroidler aşırı dozlarda hepatoksisiteye neden olur.

VI.b. Östrojenler

Doğal olarak ortaya çıkan en önemli östrojen östradioldür. Olgunlaşma folikülünün granuloza hücrelerinde üretilir. Östradiol dolaşımında cinsiyet

hormonu bağlayıcı globuline ve albümine yaklaşık %40 oranında bağlıdır. Hedef hücrelerin membranından geçtikten sonra sitozol östrojen reseptörlerine bağlanır ve özel enzimlerin ve düzenleyici proteinlerin üretimine katılır. Östrojen birincil ve ikincil dişi karakteristik özelliklerinin gelişimini uyarır. Östrojen endometriumun proliferasyonuna yol açar ve menstural döngünün regülasyonuna katkıda bulunur. Karaciğerde transkörtin, tiroksin bağlayıcı globulin ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin gibi proteinlerin sentezini uyarır. Ayrıca plazmada renin substratının oluşumu çoğalır. Buna ek olarak kemik mineralizasyonunu artırarak ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)- kolesterolü düşürüp yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterolü artırarak kemik ve lipid metabolizması üzerinde olumlu etkiler yaratır. Dolaşımdaki koagülasyon faktörleri düzeylerini artırarak ve antitrombin III'ü azaltarak kanın koagülabilitesini çoğaltır. Östrojen analogları, hem tek başına hem de progestojen ve türevleriyle birlikte, oral gebelik önleyiciler şeklinde ovülasyonu baskılamak için, primer hipogonadizmde ikame tedavisi olarak ve örneğin ovariectomy sonrası, menstural bozuklukları ve kısırlıkları düzeltmek için, perimenopozal şikayetlerin idaresi için ve menopozal semptomları tedavi etmek ve menopozun uzun dönemde doğuracağı (osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık gibi) sonuçları ortadan kaldırmak için kullanılırlar. Ayrıca onkolojide hormonal tedavi için kullanılırlar. Oral östrojenin birkaç rejimi ('ertesı sabah' hapları) korunmasız cinsel ilişki sonrasında etkili gebelik önleyiciler olarak bilinirler.

Östrojenler üç gruba ayrılabilirler: doğal olarak oluşan östrojenler östradiol, östriol ve östron, ikincil östrojenler ikulenin, kuilin ve onların kongenelleri ve etinil eöstradiol, mestranol ya da kuinestrol gibi sentetik steroid östrojenler ve dietilstibestrol gibi steroid olmayan östrojenler. Tibolon progestojen,

zayıf östrojen ve biraz androjen etkinliğine sahip sentetik bir steroidtir. Östrojen ve sıklık progesteron kombinasyonların iyi tolere edilemediği durumlarda menopozal semptomlar için kullanılır.

Östrojenler oral yoldan, enjeksiyon ya da subkutan implant şeklinde, deri altına ve topikal olarak parenteral yoldan verilirler. Oral olarak verilmesinden sonra, ilk-geçiş etkisi intestinal mukozada ve karaciğerde bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Östrojenler karaciğerde hidroksitlenir ve eşleştirilirler ardından esasen safrada atılır. Eşler bağırsakta, tekrar emilerek aktif bileşenlere hidrolize edilebilirler. Hepatik oksidatif metabolizmaları enzim indükleyicileri tarafından yükseltilir ve enterohepatik sirkülasyon bağırsaktaki bakteri florasını bozan bazı antibiyotikler tarafından azaltılabilir.

Östrojen tedavisi, östrojene bağlı tümörler ve önceden derin damar trombozları ya da embolisi varsa kontrendikedir. Bulantı ve kusma, memenin ağrılı şişkinliği, sıvı kaybı ve hipertansiyon advers etkileri arasındadır. Karaciğer fonksiyon bozuklukları da görülebilir. Premalignant anormallik olduğu düşünülen endometrial hiperplaziye neden olabilir. Progesteronun eklenmesiyle bu durum engellenebilir. Östrojen safrada kolesterol atılımını artırır ve safra taşına ortam hazırlar. Uzun dönem kullanımı meme kanseri riskini artırır.

VI.c. Progesteronlar

Progesteron –kendisinin de bir hormon olmasının dışında- androjenlerin, östrojenlerin ve kortikosteroidlerin öncüsüdür. Asıl olarak korpus luteumda ve gebelikte plazenta tarafından üretilir. Hücreye girdikten sonra sitozol progesteron reseptörlerine bağlanır ve burada daha sonra ligand reseptör kompleksi, gen transkripsiyonunu aktif hale

getirmek için DNA üzerindeki yanıt elementine bağlanır. Progesteronun progesteron etkinliği, endometriumu östrojenlerle birlikte hazırladıktan sonra sekretuar fazı taşımayı içerir. Östrojenin neden olduğu endometrial proliferasyonu azaltır. Gestajenik etkileri mevcut gebeliği korumaktır ve sonrasında gebelikte meme alveolisinin büyümesi, düz kasların gevşemesi ve metabolik değişiklikler gibi anatomik ve fizyolojik değişimlerin üretilmesinde sistemik rol oynar. Progesteronun gebelik dışındaki diğer etkileri lipoprotein lipaz etkinliğinin uyarılmasıdır. Yağ depozisyonunu destekler ve karaciğerde glikojen depolanmasını artırır. Renal tübül düzeyinde aldedsteron ile rekabet eder ve aldedsteron salgısında artışa yol açar.

Progesteronlar GnRH salgısını inhibe eder ve LH salınımını baskılar. Östrojen reseptörlerinin sayısını azaltırlar ve östradiol dehidrojenazı arttırdıkları için antiöstrojenik etkilere sahiptirler. Progesteronların cinsiyet hormonu bağlayıcı globulinler için afinitesi yüksektir. Doğal progesteronlar karaciğer tarafından hızla metabolize edildikleri için oral olarak verilemezler. Oral gebelik önleyicilerin içinde progesteronlar kullanılır. Bunlar ayrıca intestinal mukozada ve karaciğere ilk geçişte kapsamlı bir metabolizasyona uğrarlar. Etkileri enzim indükleyici ajanlar tarafından engellenebilir ama etinilöstradiol açısından enterohepatik sirkülasyon önemli bir rol oynamaz ve antibiyotiklerle etkileşimleri beklenmemelidir. Sentetik progesteronların tamamı gestajenik etkileri taşırlar ama sadece bazıları gestajenik etki sergilerler. Androjenik ve östrojenik etkiler de taşıyabilirler.

Progesteronlar başlıca dört gruba ayrılabilirler: 19-nortestosteron ve 18-homosteroid türevleri (etinodiol, linestrenol, noretisteron, nortinodrel, gestoden, norgestrel, norgestimat ve desogestrel gibi),

17 α asetoprogesteron türevleri (medrogeston ve medroksiprogesteron gibi), siproteron gibi halojen progesteron türevleri ve son olarak retroprogesteronlar ve hidroksiprogesteronlar (didrogesteron ve hidroksiprogesteron asetat gibi). Progesteronlar tek başına ya da östrojenlerle birlikte oral ya da parenteral olarak kullanılabilirler. Hormon yer değiştirme tedavisinde ve ovülasyonu baskılamak ve servikal mukozayı spermatozoa için geçilmez hale getirmek suretiyle hormonal gebelik önlemede kullanılırlar. İkincil amenore, dismenore, kısırlık, habitüel kürtaj ve endometriozda endometriumun baskılanması diğer endikasyonlarıdır. Progesteronlar ayrıca metastaz endometrial ve meme kanserinin hafifletilmesinde kullanılırlar.

Kızarıklıklar, kilo alma, mizaç değişiklikleri, vajinal kuruluk, libidonun düşmesi, meme büyümesi ve bazı hastalarda normal ovülasyon fonksiyonuna dönmenin uzun zaman alması advers etkileridir. Akne ve aşırı tüylenme gibi androjen yan etkileri 19-nortestosteron türevlerinde ortaya çıkabilir.

VI.d. Sistemik Kullanımda Hormonal Kontraseptifler { Gebelik Önleyiciler }

VI.d.1. Progesteronlar ve Östrojenler

Kombine oral kontraseptifler, etinilöstradiol ya da mestranol gibi sentetik östrojenlerden birini ve progesteron içerirler. Progesteronlar, 19-nortestosteron türevleridir ve linstrenol, desogestrel, gestoden, noretisteron, noretinodrel, noretindron, norgestimate, etinodiol, L-norgestrel ve DL-norgestrel kapsarlar. Progesteronların eklenmesinin başlıca nedeni kesilme kanamasını garanti altına almaktır.

Kombine oral kontraseptifler monofazik (sabit) ve aşamalı rejimler olarak ayrılabilirler; monofazik

haplar da 50 μ g etinilöstradiol ya da 50-100 μ g mestranol içeren preparatlar ve 20-35 μ g etinilöstradiol içeren preparatlar olarak kendi içinde ayrılırlar. Genel kullanım için düşük dozlu haplar önerilir. Bu düşük dozlu formülasyonlar arasında, östrojen etinilöstradiol ile birlikte progesteron desogestrel, norgestimat ya da gestoden içeren haplar üçüncü jenerasyon haplar olarak adlandırılırlar. Epidemiyolojik çalışmalar üçüncü jenerasyon hapların, etinilöstradiolün L-norgestrel, linstrenol, noretisteron ya da norgestimat ile kombine olduğu ikinci jenerasyon haplara göre biraz daha fazla tromboembolik komplikasyon riski taşıdığını göstermiştir.

Yüksek dozlu monofazik preparatlar işlevsiz rahim kanamalarının tedavisinde ve düşük dozlu kontraseptiflerin kullanımında görülen devamlı atılım kanamalarında endikedirler. Monofazik kombinasyonlar sabit doz kombinasyonları şeklinde 21-22 gün süresince günde bir kez alınır ve daha sonra 6-7 günlük bir ara verilir.

Fazlı kombinasyonlarda östrojen-progesteron içeriği, endojen hormon salgısındaki döngüsel yapıyı taklit edecek şekilde değişir. Fazlı kombinasyonlar daima östrojen etinilöstradiol içerirler. Üçüncü jenerasyon monofazik hapların çoğunda görülen etinilöstradiol-progesteron gestoden kombinasyonu bazı trifazik kombinasyon haplarında da bulunur. Bifazik kombinasyonlarda östrojen kombinasyonu sabittir ve progesteron kombinasyonu ilk 10 gün 500 μ g, sonraki 11 gün ise 1000 μ g'dir. Trifazik kombinasyonlarda ise hem östrojen konsantrasyonları hem de progesteron kombinasyonları ilk 6-7 gün, sonraki 5-7 gün ve son 4-6 günde farklıdır.

Fazlı kombinasyonların dezavantajları sıvı tutulması, dismenorenin yetersiz rahatlaması, premenstrual sendrom ve medikasyon hatası oranının göreceli olarak yüksek olmasıdır.

Oral kontraseptiflerin etkisi enzim indükleyiciler tarafından ve intestinal bakteriyel florayı değiştiren ve sonucunda oral kontraseptiflerin enterohepatik sirkülasyonunu azaltan antibiyotikler tarafından düşürülebilir.

Oral kontraseptiflerin kontrendikasyonlarını tromboz ya da embolizm epizotları ve kardiyovasküler hastalık riski oluşturabilir. Östrojen içerikli haplar hemen doğum sonrası kullanılmamalıdır çünkü süte karşıabilirler.

Advers etkileri, genel olarak östrojen ve progesteron için belirtilen bulantı, kusma, sıvı tutulması, göğüslerin ağrılı şişkinliği, karaciğer fonksiyon bozuklukları, mizaç ve libido değişiklikleridir. Advers reaksiyonların çoğunluğu geçicidir. Venöz tromboembolik komplikasyon riski artar. Seyrek olarak iyi huylu tümör oluşmasıyla birlikte, hepatik adenomaların çoğunluğu oral kontraseptif kullanımına bağlanır.

VI.d.2. Progesteronlar

Oral, im. ya da implantasyon yoluyla verilen küçük dozlarda progesteron gebelik önlemede kullanılabilir. Yalnızca progesteron içeren oral ajanlar noretisteron, levonorgestrel, linestrenol ve etinodiol'dür. Bu haplar ara verilmeksizin her gün alınır. Kombine haplar tolere edilmediğinde ya da doğumdan sonra kullanılabilirler. Fakat bunlar kombine haplar kadar güvenilir değildir. Anormal kanama riski yüksektir. 'Ertesi gün' haptı olarak adlandırılan yüksek dozda oral levonorgestrel, korunmasız cinsel ilişki sonrasında etkili bir kontraseptiftir.

Uzun etkili depo preparat olarak im yoldan verilen medroksiprogesteron asetat 3 aya kadar, noretisteron enantat 2 aya kadar koruma sağlar. İla-

cı düzenli almada sorun olduğunda bu preparatlar önerilir. Tromboembolizm ya da kardiyovasküler hastalık riski doğurmazlar. Advers reaksiyonları anormal ve uzun süren kanama ve amenoredir.

Bazı ülkelerde, gebeliği önlemek için levonorgestrel içerikli subkutan implantasyon kapsülleri ve levonorgestrel içerikli rahim içi araçlar kullanılır. Bunlar yüksek oranda etkilidirler ve etkileri birkaç yıl sürer.

VI.e. Gonadal Hormon İnhibitörleri

Siproteron ve siproteron asetat hedef organlarda androjenlerin etkilerini inhibe eden steroidal yapılu androjenlerdir. Asetat, LH ve FSH'nin geribildirim artışını baskılayarak ve böylece antiandrojen etkiyi artırarak progesteron etkinliği de sergiler. Kadınlarda şiddetli akne ve tüylenme sorunlarında, erkeklerde ise anormal seksüel davranışı azaltmak için kullanılır. Kadınlarda advers etkileri kilo alma ve libidonun düşmesidir.

Bikalutamid, flutamid ve nilutamid, prostat kanseri tedavisinde kullanılan steroidal olmayan antiandrojenlerdir. Androjen reseptörlerinde kompetitif antagonistler olarak rol oynarlar. Flutamid ayrıca testosterondan hidrotosteron oluşmasını inhibe eder.

Tamoksifen ve torimefen rekabetle östrojen reseptörlerine bağlanırlar. Bunlar östrojene hem agonist hem de antagonist olabilirler. Agonizm ve antagonizm dengesi farklı türler ve farklı organ sistemlerine göre değişir. Kadınlarda meme kanserindeki tümör karşıtı etkisi östrojen antagonizmine bağlanır. Bu durum, uzun dönem östrojen ikame tedavisinin ardından görülen yüksek meme kanseri riskiyle uyum içindedir.

Klomifen, östrojenik ve antiöstrojenik özellikler taşıyan steroid olmayan bir ajandır. Etki mekanizması tam net olmamakla birlikte sonuçta hipofiz gonadotropinleri FSH ve LH salımına öncülük eder. Yeterli endojen östrojen etkinliğine ve bozulmamış hipotalamik-hipofiz-yumurtalık eksenine sahip anovulatuvar ya da oligo-ovulatuvar kadınlarda ovülasyonu uyandır. Oral yoldan kolayca emilir. Karaciğerde metabolize edilir ve enterohepatik resirkülasyona uğrar. 5-7 günlük bir yarı ömürle gaitada elimine edilir. En yaygın advers etkisi sıcak basmasıdır.

Danazol 17 α -etiniltetosteronun isoksazol türevidir. Androjenik etkinliği zayıftır. Gonadotropin salgısını inhibe eder ve yumurtlama fonksiyonunu baskılar. Endometrial atrofiyi indükler ve en çok endometrioz tedavisinde kullanılır. Gestrinon aynı endikasyona sahiptir ve benzer bir mekanizmayla çalışır ve ayrıca, danazol gibi, selim meme düzensizliklerinin (örn. fibrosistik hastalık) tedavisinde kullanılır.

KAYNAKÇA

- Bailey, CJ (1992) Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* **15**, 755-72.
- Baird DT, Glasier AF (1994) Hormonal contraception, *N Engl J Med* **328**, 1543-9.
- Barnes N (1998) Relative safety and efficacy of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* **101**(4 Pt 2), S460-4.
- Brady PA, Terzic A (1998) The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* **31**(5),
- Brange J (1997) The new era of biotech insulin analogues. *Diabetologia* **40** (Suppl. 2) S48-53.
- Brant GA (1994) The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* **331**, 847-53.
- Hauler R, Johnson D (1992) New pharmacological approaches to therapy of NIDDM. *Diabetes Care* **15**, 792-805.
- Brown DL, Robbins R (1999) Developments in the therapeutic applications of bisphosphonates. *J Clin Pharmacol* **39**(7), 651-60.
- Camanni F, Ghigo E, Arvat E (1998) Growth hormone-releasing peptides and their analogs. *Front Neuroendocrinol* **19**(1), 47-72.
- Carr BR, Ory H (1997) Estrogen and progestin components of oral contraceptives: relationship to vascular disease. *Contraception* **55**(5), 267-72.
- Conn PM, Crowley WF, Jr (1991) Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* **324**, 93-103.
- Cooper DS (1984) Antithyroid drugs. *N Engl J Med* **311**, 1353-62.
- Drucker DJ (1998) Glucagon-like peptides. *Diabetes* **47**(2), 159-69.
- Horita A (1998). An update on the MSS actions of TRH and its analogs. *Life Sci* **62**(17-18), 1443-8.
- Jessop DS (1999) Review: Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J Endocrinol* **160**(2), 169-80.
- Jorgensen JOL (1991) Human growth hormone replacement therapy: pharmacological and clinical aspects. *Endocrine Rev* **12**, 189-207.
- Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL *v.d.* DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* **39**(4), 327-48.
- Lethagen S (1997) Desmopressin—a haemostatic drug: state-of-the-art review, *Eur J Anaesthesiol Suppl* **14**, 1-9.

- Lobo RA and Stanczyk FZ (1994) New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* **170**,1499-1507.
- Lumbers ER (1999) Angiotensin and aldosterone. *Regul Pept* **80**(3), 91-100.
- Merchav S (1998) The haematopoietic effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *J Pediatr Endocrinol Metab* **11**(6), 677-55.
- Out HJ (1999) New stimulation regimens with recombinant FSH (Puregon) in *in-vitro* fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **85**(1), 21-2.
- Perry CM, Brogden RN (1996) Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in benign gynaecological disorders. *Drugs* **51**(2), 319-46.
- Plosker GL, McTavish D (1996) Intranasal calcitonin (salmon calcitonin). A review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* **8**(5), 378-400.
- Puttagunta AL, Totb EL (1998) Insulin lispro (Humalog), the first marketed insulin analogue: indications, contraindications and need for further study. *CMAJ*. **158**(4), 506-11.
- Riggs BL, Melton LJ III (1992). The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* **327**, 620-7.
- Robbins J (1999) Pharmacology of bovine and human thyrotropin: an historical perspective. *Thyroid* **9**(5), 451-3.
- Rosenberg MJ, King TD, Timmons MC (1997) Estrogen-androgen for hormone replacement. A review. / *Reprod Med* **42**(7), 394-404.
- Rosenfeld RG, Lamson G, Pham H *u.d.* (1990) Insulinlike growth factor-binding proteins. *Recent Prog Horm Res* **46**, 99-163.
- Sowers JR, Draznin B (1998). Insulin, cation metabolism and insulin resistance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* **9**(2-4), 223-33.
- Sturmi JE, Diorio DJ (1998). Anabolic agents. *Clin Sports Med* **17**(2), 261-82.
- Thiesen A, Thomson AB (1996). Review article: older systemic and newer topical glucocorticosteroids and the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* **10**(4), 487-96.
- van der Velden VH (1998). Glucocorticoids: mechanisms of action and anti-inflammatory potential in asthma. *Mediators Inflamm* **7**(4), 229-37.
- Veistuyf A, Segaeert S, Vetlinden L, *v.d.* (1998) Recent developments in the use of vitamin D analogues. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **7**(4),397-403
- Waldhausen JH (1997) Controversies related to the medical and surgical management of hyperthyroidism in children. *Semin Pediatr Surg* **6**(3), 121-7.
- Wirth M, Froehner M (1999) A review of studies of hormonal adjuvant therapy in prostate cancer. *Eur Urology* **36** (Suppl.2), 14-19