

Alke Med

VETERİNER HEKİMİN BİLİMSEL KAYNAĞI

Sayı 20

alke[®]



Prof. Dr. VEYSİ ASLAN

GLİKOKORTİKOİD GRUBU HORMONLAR : **Süt Verimi ve Yangı Üzerine Etkileri-1**

Yangı gidericiler ve Glikokortikoid ilaçlar uzun süreden beri beşeri ve veteriner hekimlikte kullanılmaktadırlar. 1995 yılında yapılan bir sürveyde , evcil hayvanlarda, Antienflamatuar grubu ilaçların antibakterial ilaçlardan sonra en çok kullanılan ilaçlar olduğu saptanmıştır (1). Bu grup ilaçlar içerisinde Glikokortikoid ilaçların payı da giderek artmaktadır. Veteriner hekimlik alanında deksametazon ve prednisolon grubu başlıca kullanılan glikokortikoid hormonlarıdır. Prednisolon ve Deksametazon, hidrokortizon hormonunun sentetik analoglarıdır. Her iki sentetik grupta bir çok ülkede farklı farklı farmasötik formlarda ve birçok hayvan türünde kullanılmaktadırlar. Gerek prednisolon gerekse de deksametazon grubu hormon/ yangı gidericiler; Deksametazon alkol yada deksametazon 21-isonikotionat ile Prednisolon 21-sodyum suksinat ve prednisolon asetat formlarında veteriner ilaç sanayisinde pazarlanmaktadır. Atlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada her iki formulasyondaki deksametazonun intravenöz uygulamasından sonra eliminasyon yarılanma zamanının uygulamadan sonra 53 dakika olduğu; her iki formulasyondaki deksametazonun kas içi (im) uygulamadan sonraki eliminasyon süresinin ise çok düşük yada ölçülemeyecek miktarlarda olduğu saptanmıştır. Aynı araştırmacılar prednisolon 21- sodyum suksinatı kas içi uygulamadan sonra eliminasyon yarılanma süresinin 99.5 dakika olduğunu ve deksametazona oranla çok önemli ($P<0.01$) oranda uzun yarılanma süresine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Keza prednisolon asetat'ın kas içi enjeksiyonundan sonra da absorpsiyonun yavaş olduğunu ve prednisolonun 7 gün boyunca plazmada mevcut olduğunu ve doğrusal olmayan kinetiğe bağlı olarak biyoyararlanımının % 100 den fazla olduğunu bildirmektedir (2). Bazal plazma hidrokortizon konsantrasyonu yaklaşık 70 ng/ml olduğu saptanmıştır. Dexamethazonun im ya da damar içi (iv) uygulanmasından sonra plazma hidrokortizon miktarı 2 saat gecikme ile düşmüş ve 3-4 günlük bir gecikmeden sonra normal düzeye dönmüştür.

Prednisolon 21- sodyum suksinat uygulamasından sonraki (im ya da iv) plazama hidrokortizon seviyesi hemen düşmüş (iv) yada çabucak düşmüş (im) ve 24 saat sonra da normal bazal sınırlara dönmüştür. Prednisolon asetat uygulamasından (im) sonra ise plazma hidrokortizon miktarındaki düşüş 21 gün kadar sürmüştür.

Süt İneklerinde Hipofiz-Adrenokortikal Axis ve Süt Verimi İlişkisi:

Hollanda'da Glikokortikoid hormonların süt verimi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, tek yada tekrarlanan dozlarda 200 IU ACTH yada 14.6 mg deksametazonun süt hayvanlarında (% 50 den fazla) ciddi süt verimi düşüklüğüne neden olduğu saptanmıştır (3).

200 IU ACTH ve 100 mg kortizolun intravenöz enjeksiyondan 60 dakika sonra 31 ng/ ml plazma kortizol miktarına eş seviyeye ulaştığı belirlenmiştir. 200 IU ACTH'tan daha fazla bir miktarın kas içi uygulamasından sonra süt verimindeki düşüğe kortizolun neden olduğu vurgulanmaktadır. Bu da sığır plazmasının herhangi bir deksametazonla kuvvetle bağlandığının göstergesidir. Daha belirleyici olan meme epitel doku tarafından kuvvetli bir şekilde deksametazonun bağlandığı ve bunun sonucu süt veriminin düştüğü gerçeğidir. Hollanda'da en az 18 kortikosteroid içeren preparatın mevcut olduğu bunların değişik farmasötik formülasyonlarla pazarlandığı bilinmektedir. Bu grup ilaçlardan minimum tavsiye edilen doz 1.25 mg flumethason ve 250 mg prednisolon-asetat / inek başı dozlarıdır.

Prednisolon ve deksametazon içeren ticari preparatların prospektüslerinde geçici süt kaybına neden oldukları bildirilmektedir. Diğer taraftan, kortikosteroidlerin ana fonksiyonlarının meme bezi ve süt verimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

ACTH ve kortikosteroidlerin Süt Verimi üzerine etkileri:

Kortizol süt ineklerinin endojen hormonlarından biridir. 25, 50 yada 100 mg kortizolun tek doz iv ve sağımdan 15 dakika önce verilmesinin süt miktarı üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Sağımdan hemen önceki 15 dakikada enjekte etmek kaydı ile, iv , bir saat ara ile 4 kez 100 mg kortizol uygulamanın da süt üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (3). Tek doz iv 40 IU ACTH uygulamasının süt verimi üzerine olumsuz bir etkiye neden olmadığı bildirilirken jersey ırkı ineklerde tek doz iv 100 IU ACTH'ın herhangi bir verim düşüklüğüne neden olmadığı da söylenmektedir. İm 160 IU ACTH uygulaması ile % 21 oranında süt kaybı yaşandığı bir inekte saptanmıştır. Azalan süt miktarının 168 saat sonra (7 gün) normale döndüğü vurgulanmaktadır. Bu rapor anonim değil, bir araştırmacının tespitidir. Genel kabul edilenin 200 IU ACTH'ın % 64 oranında süt kaybına neden olduğu ve bu periyodun 96 saat (4 gün) sürdüğüdür (3). Aynı miktardaki dozun Deri altı (sc) olarak Jersey ırkı ineklere uygulanması ile herhangi bir kayıp saptanmamıştır. Ancak önemli düşüş % 5 (P<0.01) LA formundaki 200 iu ACTH'ın sc olarak verilmesinden sonra jerseylerde de saptanmıştır.

Kortikosteroid ve süt verimi ilişkisi tablosu: (etki yok)

Ürün	Doz	Uygulama yolu	Süt verimi üzerine etkisi
Kortizol	25 mg	iv	-
Kortizol	50 mg	iv	-
Kortizol	100 mg	iv	-
ACTH	40 IU	iv	-
ACTH	100 IU	sc	-
ACTH	200 IU	sc	-

Kortikosteroid ve süt verimi ilişkisi (etkisi olanlar)

Ürün	Doz	Uygulama yolu	Süt kayıp oranları (%)
ACTH	160 IU	im	-21
ACTH	200 IU	im	-64
ACTH	200 IU	sc	-5
ACTH	400 IU	sc	-14
Deksametazon	14.6 mg	im	-57
Deksametazon	20 mg	im	-29
Flumetazon	3.63 mg	im	-48
Flumetazon	2.5 mg	im	-30
Betametazon	20 mg	im	-21
Prednisolon asetat	100 mg	im	-11

Tablo incelendiğinde açıkça görüleceği gibi tek doz 14.6 mg dexamethazon uygulaması ile süt veriminde % 57 oranında düşüş olduğu, 20 mg im uygulama ile de % 29 oranında süt kaybı geliştiği görülmektedir (3). Bu süt kayıplarının 4-7 gün süre ile devam ettiği kimi olgularda da eski verim düzeyine daha uzun sürelerle dönmediği bilinmektedir. Enjeksiyondan sonraki 12 günde bile % 6 oranlarında süt kaybının olduğu refere edilmektedir (3).

Kortikosteroid grubun ikinci ana segmentini oluşturan prednisolon içeren ürünlerin süt verimi üzerine etkileri hem çok az hem de çok kısa sürelidir. Adı geçen araştırmada (3) tek doz im 293.7 g prednisolon ve 146.3 mg prednisolon-privalat'ın süt verimi üzerine herhangi bir verim düşüklüğü etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Tek doz im uygulanan prednisolon-asetatın % 11 oranında " ki en az düşüş bu ürün ile elde edilmiş" süt kaybı görülmüş ve uygulamadan sonraki gün sütün normal seviyeye döndüğü saptanmıştır.

Meme Epitel Dokulardaki Kortizol Reseptörleri:

Sığır plazmasının aksine meme alveol epitel dokusunda en az 3 tip kortizol reseptörü mevcuttur. Meme epitel dokusundaki her hücrede 7500 spesifik glikoz bağlayan bölge mevcuttur. Bu spesifik bağlayıcı bölgeler iki farklı reseptör ile donanımlıdır. Bunlar klasik (tip 2) reseptör ve deksametazon bağlayan özel reseptör ki her ikisi de kortizol ile çok ilişkilidirler. Deksametazon bu reseptörlerce önemli derecede bağlanır, bu reseptörlere ilgisi kortizole göre hayli yüksektir. Klasik reseptörlerin aksine, deksametazona yüksek oranda ilgi gösteren bu reseptörlerin 3H-triamsinolon-asetonide ilgisi yoktur. Diğer taraftan meme epitellerinde bulunan 3. reseptörün affinitesi düşüktür fakat kapasitesi büyüktür ki hem kortizol hem de deksametazonu bağlar. Meme epitel dokusunun her bir hücresinde total olarak 2900 yüksek affiniteye sahip kortizolu bağlayan reseptör mevcuttur. Deksametazon için ise aynı özelliklere sahip 3800 reseptör mevcuttur. Klasik reseptörlerin triamsinolone-asetonide ilgisi yüksektir.

Oysaki deksametazon- bağlayan reseptörün deksametazona ilgisi çok daha yüksektir. 3H-kortizol'un büyük kısmı 15 dakika içinde sitoplazmik ve nükleer reseptörlere bağlanır. 3H-kortizolun % 77 si sitoplazmada, % 21 de nukleus'ta birikir ki bu partiküler genlerin sentezinin yapıldığı yerlerdir. Kortizolon'un laktogenik etkileri (süt yapıcı) muhtemelen intraselüler cyclic adenosin monofosfat konsantrasyonunun azaltılması esasına dayanır. Meme epitel hücrelerinin 3H reseptör bağlayıcı kapasiteleri deksametazon, kortizol, kortikosteron, deoksikortikosterol ve 17 α -hidroksi-progesteron tarafından azaltılır. 17 β -estradiol, testosteron ya da 20 α -hidroksi-progesteron tarafından etkilenmez. Laktasyon döneminde, süt epitel doku glikokortikoidleri bağlama kapasitesi non laktasyon dönemine göre daha büyüktür.

Yukarıda özetlendiği üzere, yaklaşık 16 farklı formülasyonlardaki kortikosteroidlerin süt üzerine etkileri rapor edilmiştir. Kortikosteroidlerin süt üzerine etkileri genelde doz ve kullanılan ilaca /çeşidine bağlıdır. Kullanım yolunun etkisi çok açık değildir. Genellikle kas içi tavsiye edilirler. 16 formülasyonun 6'sının süt verimi üzerine herhangi bir etkileri yok iken 8 formülasyonun süt verimini azalttığı bildirilmektedir (3). Şiddetli düşüş, tek ya da multiple doz, 200 IU ve üzeri ACTH kullanımı ile (% 50'den fazla olguda) şekillendiği bildirilmektedir. 200 IU ACTH ya da 100 mg kortizolon iv kullanımından 60 dakika sonra plazma konsantrasyonlarının 31 ng/mg kortizole eşit seviyeye ulaştığı saptanmıştır. 200 IU ACTH'ın im kullanımından sonra kortizol aracılığı ile süt veriminde güçlü bir düşüşe neden olmaktadır.

Deksametazon'un Süt Verimi ve Süt kompozisyonu Üzerine Etkisi:

Süt ineklerinde süt verimini etkileyen birçok faktörden söz etmek mümkün. Birçok stres faktörleri; çevre ve iklim şartlarındaki değişiklikler, su ve yem kısıtlamaları ya da değişikliği, hayvan hareketleri ve nakil koşulları, hastalıklar, operasyonlar ve kimi uygulamalar sonucunda süt veriminde düşüşlerin şekillendiği bilinmektedir. Süt verimindeki bu düşüşün ana sebebi, hipotalamus-hipofiz- adrenal axis'in aktive olması ile açıklanmaktadır.

Adrenokortikotropin hormonu (ACTH) kortizol seviyesinin artışına neden olarak, negatif olarak süt veriminde düşüklüğe sebep olduğu vurgulanmaktadır.(4)

İsrail’de bir grup araştırıcının deksametazon enjeksiyonu ile kortikosteroidlerin süt verimi ve kompozisyonu üzerine etkilerinin incelendiği bir araştırmada ; tek doz, 40 mg, deksametazon enjeksiyonundan sonraki 24 saatte süt veriminin % 45 düştüğü ve tekrar normale dönüşünün 5 gün sürdüğü saptanmıştır (4). Bu uygulama ile süt yağı, kazein ve magnezyum sekresyonunda bir değişiklik gözlenmemiştir. Buna karşıt yağ, total protein, total kazein, magnezyum ve fosfor konsantrasyonlarında artış izlenmiş, sonrasında gelişen düşüşler sonucu süt veriminde azalmaya neden olduğu açıklanmıştır. Deksametazon enjeksiyonundan sonra total protein sentezinde, kalsiyum ve fosfor miktarlarında düşüşler saptanmıştır. Laktoz ve monovalant iyonları (sodyum, potasyum ve klor) konsantrasyonlarının uygulamadan etkilenmediği saptanmış, sonucunda bunların sekresyonunda düşüş görülmüş ve daha sonra tedavi öncesi seviyelerine dönüşü sonucu süt veriminde değişikliğe neden olmuştur. Peynir altı suyu protein oranında azalma 48 saat süre ile izlenmiştir. Bu da total protein sekresyonunun 48 saat süre ile düşük kaldığının göstergesi olarak yorumlanmıştır. Deksametazonun en derin/ ağır etkisi osmotik komponentlerin sekresyonundaki düşüşte görülmüştür. Streslerin süt verimi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu (ACTH’ın kortizol seviyesini arttırarak glikoz kullanımını azaltması sonucu) kabul edilmektedir. şiddetli stres oluşturan hastalıklarda, abomasumun yer değiştirmesi gibi, kan glikoz seviyesinin yüksek olduğu bilinmekedir. Glikozun süt sekresyonunda kullanımının kısıtlanması sonucu ve kortizol miktarının artması neticesinde kan glikoz değerleri relatif olarak yüksek bulunduğu gerçektir. Meme dokusunun aldığı glikoz miktarı ile süt verimi arasında yakın bir korelasyon sözkonusudur (4). Deksametazon tedavisi sonucu meme dokusuna ulaşan glikoz miktarı düşer, bu da süt veriminde düşüşe neden olur. Buna karşın kan glikoz seviyesinde artış şekillenir ki bu da memeye gidemeyen glikoz miktarı ile açıklanabilir.Sonuç olarak ölkemizde süt hayvancılığında kullanılan deksametazon ve pednisolon grubu glikokortikoidlerin süt verimi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu; deksametazonun süt erimi ve verim kayıp süresi üzerine etkisinin daha fazla olduğu, buna karşın prednisolonun etkisinin sadece bir gün gibi kısa ve verim miktarının daha az oranda olduğu bilinmelidir.

Referanslar :

1. Golf w.Smith; Jennifer L. Davis and Jim E. Riviera (2008): JAVMA, vol 232, No: 5
2. Pierre L.Toutain; Roslyn A. Brandon et al. (1984): Deksametazone and prednisolone in the horse: Phamacokinetics and action on the adrenal gland. Am J Res. Vol 45, No.9
3. J. H. Van der Kolk (1990): The bovine pituiatry-adrenocortical axis and milk yield . The Veterinary Quaterly. Vol 12, No 2,
4. Avi Shamay, Fira Shapiro, et al. (2000): Effect of deksametazone on milk yield and composition in dairy cows. Ann. Zootech. 49, 343-352