

Pharma (1)

Endocrine System...♥

⇒ Pituitary Gland Disorders ⇐

* أختنا عارفية لغوا ال pituitary أهم غدة موجودة في الجسم ، مت ألها بال size ولكن ألها بأعداد و بال function عن طريق الهرمونات ال بتفرزها .

releasing 6 hormones

ولكن هادي ال hormones لازم تكون under the control of brain

لايو أختنا عارفية إنيو CNS هو ال control لكل الجسم

signal transduction

hormone

بغني أبعث بإشارة للدماغ ، لطرف القدم مت تحت

signal transduction

وهي ال hormone

signal transduction

Hormone

يمكن يكون control عن طريق neurons

ببطلع neurotransmitters ويوصل

peripheral nervous system

الهرمون فكرتو تلتو هو بروتين
طالع في الدم و ماسي ، طول

مهو ماسي قاعد بيوزع ...

* ال Hypothalamus (هو ال ال بيتحكم في ال pituitary و بيتحكم في ال release

ال six hormones بتعونها ، عن طريق ال 4 هرمونات ال هتفرز كيف الصغرة

ال جاية

Optic Chiasm

(مكانه ال crossing ال Rt and Lt optic nerves)

وهادي من أخطر البلاكات ال يمكن التعرف عليها بمشاكل ال pituitary

Adenoma هتيجي بيحكياك في عندي

المريني هيجي يقولك أنا من ستايف ، أنا محتاجة الشين

(طفل بيحكياك أنا ستايف الأصبع أصبعين)

فهادي إشارة ليو عندي diplopia ، على طول بعلوا عجم لقاع العين

بعل dilation of pupil و يتسوف ال retina ، فلما تسوف حاجة تحتها

papilledema ← يعني عندي مصابة في ال brain ← على طول اعد CT او MRI

وهل بتسوف ال adenoma ← يعني ال pituitary متاعبه على ال optic chiasm

Anterior pituitary (غدة الكبد) ← posterior pituitary (غدة الكبد)

hypothalamus → release (two hormones)

post. axons → paraventricular nuclei
supraoptic nuclei

neurohypophysis ← post. pituitary

IV Vasopressin (ADH)
Oxytocin (PRL)

Induction of labor → Stimulation of labor → Postpartum hemorrhage → Stimulation of lactation (milk)

Anterior pituitary (غدة الكبد) ← adenohypophysis

paraventricular nuclei → arcuate nuclei

hypothalamus → axons → nerve endings

median eminence → release

hypothalamic releasing hormones (الرابعة) → ant. pituitary

hypothalamic-adenohypophyseal portal system

GHRH
GnRH
CRH
TRH

Chemical structure

cells → cells → cells

ant. pituitary → hormones

Somatotropic Family

Growth hormone
Prolactin
placental lactogen

Glycoprotein Hormones

TSH
LH
FSH
Human chorionic gonadotropin (hCG)

Family → precursor

(POMC) → pro-opiomelanocortin
ACTH
α-MSH

inhibition → growth → prolactin

α-subunit → β-subunit

melanocyte stimulating hormone

hormones → 9 → 6 → 3

😊

⑥

ال arcuate ایسی بتطلع ؟

GHRH, GnRH

TRH, CRH

Dopamine ← داپام

Somatostatin $\leftarrow$ GABA

ni-ahat-ahat a-tahat ahahat ni-ahat

↳ cancel the prime

يُبعث غير الدرقية ، في غدي somatostatin و Dopamine طالعيره

1. hypothalamus ← يعيق يعطوي regulation

لغني لو عني مشكلة في الهرمونات، بقدر أتكلم مع ناحية

9. (HDA). Dopamine II و somatostatin II

﴿الكلام هادئ مهم ، لما أكون عارف من ويت طالبين يعرف كيف يرى أرض

عقله هادول مع أكبر مجموعات الأدوية يليه هتدخل فيها بالعلاج

→ G₁₂ II HST II Dopamine- und Somatostatin analog

$$H_2O \quad H_2 \quad H_2O \quad H_2 \quad H_2O$$

* الغدة هرمونات ال pituitary رابعة إما على endocrine ثانية

effector organ ← σ_1

يعني مثلاً "أنا لست متدين"

Q. 11. $\sin^{-1} \frac{1}{\sqrt{2}} = \frac{\pi}{4}$

(effector organ) liver و الكبد, Growth hormone ←

11. (a) 2.4 (b) 1.2 (c) 0.6 (d) 0.3 (e) 0.15 (f) 0.075 (g) 0.0375 (h) 0.01875 (i) 0.009375 (j) 0.0046875 (k) 0.00234375 (l) 0.001171875 (m) 0.0005859375 (n) 0.00029296875 (o) 0.000146484375 (p) 7.32421875e-05 (q) 3.662109375e-05 (r) 1.8310546875e-05 (s) 9.1552734375e-06 (t) 4.57763671875e-06 (u) 2.288818359375e-06 (v) 1.1444091796875e-06 (w) 5.7220458984375e-07 (x) 2.86102294921875e-07 (y) 1.430511474609375e-07 (z) 7.152557373046875e-08 (aa) 3.5762786865234375e-08 (ab) 1.78813934326171875e-08 (ac) 8.940696716308594e-09 (ad) 4.470348358154297e-09 (ae) 2.2351741790771484e-09 (af) 1.1175870895385742e-09 (ag) 5.587935447692871e-10 (ah) 2.7939677238464355e-10 (ai) 1.3969838619232177e-10 (aj) 6.984919309616089e-11 (ak) 3.4924596548080445e-11 (al) 1.7462298274040222e-11 (am) 8.731149137020111e-12 (an) 4.3655745685100555e-12 (ao) 2.1827872842550277e-12 (ap) 1.0913936421275139e-12 (aq) 5.456968210637569e-13 (ar) 2.7284841053187845e-13 (as) 1.3642420526593922e-13 (at) 6.821210263296961e-14 (au) 3.4106051316484805e-14 (av) 1.7053025658242402e-14 (aw) 8.526512829121201e-15 (ax) 4.2632564145606005e-15 (ay) 2.1316282072803003e-15 (az) 1.0658141036401501e-15 (ba) 5.3290705182007505e-16 (bb) 2.6645352591003752e-16 (bc) 1.3322676295501876e-16 (bd) 6.661338147750938e-17 (be) 3.330669073875469e-17 (bf) 1.6653345369377345e-17 (bg) 8.326672684688672e-18 (bh) 4.163336342344336e-18 (bi) 2.081668171172168e-18 (bj) 1.040834085586084e-18 (bk) 5.20417042793042e-19 (bl) 2.60208521396521e-19 (bm) 1.301042606982605e-19 (bn) 6.505213034913025e-20 (bo) 3.2526065174565125e-20 (bp) 1.6263032587282562e-20 (bq) 8.131516293641281e-21 (br) 4.0657581468206405e-21 (bs) 2.0328790734103202e-21 (bt) 1.0164395367051601e-21 (bu) 5.0821976835258005e-22 (bv) 2.5410988417629002e-22 (bw) 1.2705494208814501e-22 (bx) 6.3527471044072505e-23 (by) 3.1763735522036252e-23 (bz) 1.5881867761018126e-23 (ca) 7.940933880509063e-24 (cb) 3.9704669402545315e-24 (cc) 1.9852334701272657e-24 (cd) 9.926167350636328e-25 (ce) 4.963083675318164e-25 (cf) 2.481541837659082e-25 (cg) 1.240770918829541e-25 (ch) 6.203854594147705e-26 (ci) 3.1019272970738525e-26 (cj) 1.5509636485369262e-26 (ck) 7.754818242684631e-27 (cl) 3.8774091213423155e-27 (cm) 1.9387045606711577e-27 (cn) 9.693522803355789e-28 (co) 4.846761401677894e-28 (cp) 2.423380700838947e-28 (cq) 1.2116903504194735e-28 (cr) 6.0584517520973675e-29 (cs) 3.0292258760486837e-29 (ct) 1.5146129380243419e-29 (cu) 7.573064690121709e-30 (cv) 3.7865323450608545e-30 (cw) 1.8932661725304272e-30 (cx) 9.466330862652136e-31 (cy) 4.733165431326068e-31 (cz) 2.366582715663034e-31 (da) 1.183291357831517e-31 (db) 5.916456789157585e-32 (dc) 2.9582283945787925e-32 (dd) 1.4791141972893962e-32 (de) 7.395570986446981e-33 (df) 3.6977854932234905e-33 (dg) 1.8488927466117452e-33 (dh) 9.244463733058726e-34 (di) 4.622231866529363e-34 (dj) 2.3111159332646815e-34 (dk) 1.1555579666323407e-34 (dl) 5.7777898331617035e-35 (dm) 2.8888949165808517e-35 (dn) 1.4444474582904259e-35 (do) 7.2222372914521295e-36 (dp) 3.6111186457260647e-36 (dq) 1.8055593228630324e-36 (dr) 9.027796614315162e-37 (ds) 4.513898307157581e-37 (dt) 2.2569491535787905e-37 (du) 1.1284745767893952e-37 (dv) 5.642372883946976e-38 (dw) 2.821186441973488e-38 (dx) 1.410593220986744e-38 (dy) 7.05296610493372e-39 (dz) 3.52648305246686e-39 (ea) 1.76324152623343e-39 (eb) 8.81620763116715e-40 (ec) 4.408103815583575e-40 (ed) 2.2040519077917875e-40 (ee) 1.1020259538958937e-40 (ef) 5.510129769479469e-41 (eg) 2.7550648847397345e-41 (eh) 1.3775324423698672e-41 (ei) 6.887662211849336e-42 (ej) 3.443831105924668e-42 (ek) 1.721915552962334e-42 (el) 8.60957776481167e-43 (em) 4.304788882405835e-43 (en) 2.1523944412029175e-43 (eo) 1.0761972206014587e-43 (ep) 5.380986103007294e-44 (eq) 2.690493051503647e-44 (er) 1.3452465257518235e-44 (es) 6.726232628759117e-45 (et) 3.3631163143795585e-45 (eu) 1.6815581571897792e-45 (ev) 8.407790785948896e-46 (ew) 4.203895392974448e-46 (ex) 2.101947696487224e-46 (ey) 1.050973848243612e-46 (ez) 5.25486924121806e-47 (fa) 2.62743462060903e-47 (fb) 1.313717310304515e-47 (fc) 6.568586551522575e-48 (fd) 3.2842932757612875e-48 (fe) 1.6421466378806437e-48 (ff) 8.210733189403219e-49 (fg) 4.1053665947016095e-49 (fh) 2.0526832973508047e-49 (fi) 1.0263416486754024e-49 (fj) 5.131708243377012e-50 (fk) 2.565854121688506e-50 (fl) 1.282927060844253e-50 (fm) 6.414635304221265e-51 (fn) 3.2073176521106325e-51 (fo) 1.603658

ACTH (آي سي إف) Adrenal Cortex الغدة الكظرية

FSH, LH و سہ راجیہ ؟

2. In waiting time, the number of arrivals is 100.

و رايحيه على الالهيه و رايحيه على الالهيه

Adrenal Cortex testis and ovary

(āvilī endocrine) (effector organs)

sympathetic ganglia itself is 3rd order 15. Adrenal Medulla 16

عتبات ال preganglionic nerves ينتهي فيها ويطلق release ال Acetylcholine

epinephrine $\uparrow$ release due to stress

~~2. II stanz? → ...~~

negative feedback
Jaw hypothalamus II
pituitary II

suppression of hormones يعني بيجعل

Somatostatin ← سوماتستاتين

Dopamine ←

هل حذات على الجدول ، ملابيد (7) //

← تركز على الأول عود وآخر عود

* (GH) ميره الى بيعلوا inhibition ؟
somatostatin و Insulin-like growth factor-1 ← وهذا effect
indirectly بيظهر
ما ال GH

← وضيفوا ال dopamine

(ديروا بالكم هلا لي رينا خالقوا يعجل inhibition ال GH هو somatostatin
وكه لعنا لم ندخل ب dopamine ← يعجل inhibition)

* ال cortisol ← exogenous و endogenous يعجل inhibition
ال (ACTH) ، كيتا هيك عكر ما توقع ال cortisol مرقه وصفه
بعد 11 يوم . (هتفكي عن الموضوع في محاضرة لعالو)

* ميت قلنا ال 6 هرمونات اللم (4) ، كيف ؟

← هي ال TRH ال prolactin و TSH

← و ال GnRH ال FSH و LH

← بيضل ال GHRH ال growth hormone ، و CRH ال ACTH

* Dopamine بيض ال prolactin ، بس ما يدخل ال somatostatin
هنا ال dopamine كافي

الته نزل على ال classification ال disorders //

① Hypersecretion (2) Hyposecretion (3) pituitary كلها واقفة خرابة.

① Hypersecretory disease

* ال pituitary ممكن تحطبي hypersecretion موه واحد او أكثر

* Adenoma & Tumor هادي بيتوفها لما المريف يجي يشكي من عرقه ال اعراض

وأكثر عرقه هيجي يقولك انك من حكايف (هليه انا وصلت لا optic chiasm)

* ممكن drug-induced تكونه هيا السبب ، وخاصة ال prolactin

ميت أشهر الأدوية الي بتعمل hyperprolactinemia هيا ال antipsychotics

→ dopamine antagonist و حكايلها antiemetic

← يعني زودت ال prolactin

مينا male بيتدل ← gynaecomastia

سنا ال female ← dysmenorrhea و amenorrhea

• عدم انتظام ال menstrual cycle أو انقطاعها تماماً للو علاقة بال prolactin يعني لو اجاله couple وبيحاوله بنو فشن حل دور على طول على prolactin ، لانه ال prolactin بيحصل infertility وخصوصاً ال drug-induced & Ca channel blocker بتعالى hyperprolactinemia

• كمانه هيلك لازم تفهم مريضك كويس قبل متدخل معاه بالعلاج لازم تعرف ايشي بياخذ ، عشان لو فيه causative agent وقفوا

• نقطة مهمة بدنا ننتبه لها ، انا عندي tumor بدني ايشو ؟ لا كيف بدني اتعامل معاه ؟ surgical resection يعني انت بي hypersecretion في endocrine اول حاجة تفكر فيها هيا ال surgical resection

• متى تفكر في الأدوية ؟ لما يكون المريض unfit لا surgery

• مثلاً طفل وعينو heart failure
• دكتور التخدير يحكيه عندو syndrome معينة على ال chest هسي هيخدروا ، [مهوا مش انت الي هتلبس فيه لو مات دكتور التخدير هوا الي هتلبس]

• كلمة surgery يعني anesthesia بتعمل generalized CNS depression
• sympathetic block → Bradycardia , low cardiac output , vasodilation → ↓ blood pressure

• يعني واحد عندو heart failure ده عنو مشكلة في القلب يعني بدون ايشي ال cardiac output عنو قليلة ، فلو عطلنا anesthesia هتضيق باقي ال cardiac output الي ضاللة عندو يعني هتقتلوا كذا

• واحد عمل العملية ومارلو relapse → بدخل pharmacological لما اتدخل الامت معينة أسيل ال pituitary يعني مش هتسيل ال tumor كامل

• هتعمل subtotal resection وال adenoma هتخرج بعد فترة ما يستل ال pituitary
• عشان هورموناتها كتيرة (كالكيد هتخرج) → هل اكلوا عملية ثاني ؟ لا ، بندخل بالأدوية

• او المريض الي بدني اعملهم preparation زي تبجون ال thyroid بدخل معاه pharmacological عشان اهدى الوضع عندو كمية

• عشان بخاف من ال bleeding ، ال tumor بيكون rich of blood supply
• :: هتدي pre-surgical

② Hyposecretory disease.

← في عدي deficiency يعني هزاد ، replacement
* ال hypopituitarism هكوك توكوك هكوك sheehan ، هكوك infection
والسبب الالهي والالهي هو ال trauma
ال head trauma هكوك وقع على راسه ، هكوك فزقة ، هكوك سياره ، ال...

③ Pituitary → بطلت تستغل موجودة في السلائد قضة

hypo ولكنه الذكورة كلها لاجلها يعني ككثافتها السبب
شعاع infection في Sheehan

Sheehan gi infection case

نادرة الحدوث ، ولكن تحدث ويتسنى لك التعرف

وهذا هو الخطر من postpartum complications

Secretion and actions of Growth hormone

* GH ال حاجة كثر vital وهي بيت عشان انت تطول وتعمد ، هوا بيعمل maturation نكل جسمك ، حتى ال immunity يحتاج ال maturation على طريقة ال GH .

6 releasing of GH $\rightarrow$ stimulation

- ~~GHRH~~ - Ghrelin - Starvation (fasting) - stress - trauma

- Hypoglycemia $\rightarrow$ release $\downarrow$ $\left[\begin{array}{l} \text{Insulin} \\ \text{GH, Glucagon} \end{array} \right] \rightarrow$ opposing counterregulatory hormone

(خصوصاً مرض السكر الذي يافئوا الخفق ويغمى عنهم hypoglycemia)

~~releasing of GH & inhibition is key to it~~

α_2 agonists ↓ @ stimulation later ↓ the release of ACh at NMJ
stimulation will give α_2 agonist like lab (presynaptic release of α_2)

(agent class 1.1.1) GH stimulation $\rightarrow$ $\alpha 2$

(sympathetic ↓ suppression ↓) Clonidine ← 1gk α₂-agonists

- * ياي يعلوا inhibition لـ releasing of GH
- Somatostatin
 - Dopamine
 - Glucose intake
 - Insulin like growth factor (IGF-1)

منه هتقدر تعمل diagnosis لـ increase او decrease في الـ GH

منه خلال قياس الـ level الـ GH ، عشان لو ضللت تقفين لسنة 18-22 هتلاقيه normal .

فلانم تعمل stimulation او suppression لـ او تقفين

Insulin like growth factor الـ

GH physiological function / effect حاجتي

Direct

GH هتعمل بشكل مباشر بدون واسطه ، يعني

diabetogenic factor

يعني طبع عايز

يعمل

gluconeogenesis

glycogenolysis

ببطلع السكر ببجده

hypoglycemia لما نر

ketogenic factor

lipolysis

fatty acids

adipose tissue الـ

كبير

Indirect

انو يرفع الـ IGF-1 وهو ي

بشغل ، ويخلو زي الانسولين

لان هتعمل anabolism لـ muscle ، لـ protein ، bones

هو الـ insulin اخذ الـ effect

bones ، البروتين ، ...

يعني بالـ indirect ببشغل زي الانسولين

بالـ direct ببشغل زي الـ glucagon

Somatostatin → 92 amino-acid precursor

SST-28 < SST-14

somatostatin receptors

receptor (5)

greater affinity for

SST-28

affinity for SST-14 and SST-28

are the same

somatostatin analogs, inhibits GH secretion

effect of growth hormone → increase

Acromegaly

بالنسبة لـ Acromegaly

chronic و يتم على مدى زمني

complications

طبيب أو tests

① insulin-like growth factor blood level

② oral glucose tolerance test

كيف لاجت هاري

واحد سلكه لنوع غدي زيادة في GH

glucose intake

test

① baseling growth hormone level

② بتعطيه (75g) جلوكوز

③ بتسحب منو بعد ساعة، وبعد ساعتين، وبعد 3 ساعات

بعض صابر معاه ④ عينات

لو لفتقو نزل يعني صابر inhibition

Acromegaly

cardiomegaly, hypertension, diabetes

وساكن كثير

الآلية العكسية (GH deficiency)

مريض أنت حالك لنوعه GH deficiency في GH
(طفل أقصر من أقرانه في المدرسة) Failure to catch thrive

معناها short stature

أقل من 50th percentile → قليل (height to age)

الآن سنعالجها بالهورمون النمو (GH) ؟
① insulin-like growth factor blood level

② هذا ينفعها stimulation Clonidine (α-agonist)

① يرضو بأخذ baseline

② بعد يوم يعطيه Clonidine

③ بحسب بعد ساعة ، ساعتين ، ثلاثة ← صار عندي (5) عينات

* لو عمل Stimulation في مآكل

* لو ما عمل stimulation في معنى GH deficiency

طبيب كيف هعالج ؟ دي epiphyseal plate

إذا مكر أولي ، إذا كان مسكر ولا عمرو بيطول حلت It's too late

إذا كان لها فاتح بقدر التدخل وقتها واطي supplement

وأفضل متابع مع الطفل لو كطلع فوق ال (50) عينات أتكلمو

catch the thrive

عند female
إذا لعبتها الدورة
المكرية خلف
تكرت ال plate
ومشي هتطول

ملاحظة // معنى في الخلية في الجسم في GH receptor

الآن هنتكي كيف هيشغل GH داخل الخلية ، أول في هيرج ويرتبط بال receptor

نبدو (الذي يعتبر dimer) ومتغلو الكبير بيكون في ال cytoplasmic portion

الآن ال GH ارتبطا على ال receptor نبدو

Stimulation هيعمل Janus Kinase

هيعمل inhibition

(STAT)

[signal transducer and activator of transcription]

هيعمل Stimulation

(MAPK)

[Mitogen activated protein Kinase]

ياي هيرفع مستواه في السيتوبلازم فيروج
على ال nucleus ويجل gene expression

IGF-1

هيعمل Stimulation

(IRS-1)

[Insulin receptor substrate-1]

هينشط

(PI3K)

في الصفحة التالية

(PI3K) → phosphatidyl inositol-3 Kinase

تنشيطه يستلزم مشاركة receptor (GLUT-4) وهو ال receptor المسؤول عنه دخول الجلوكوز. يكون داخل الخلية، ولما ينشط ال PI3K يبتلع على ال cell membrane.

∴ كده انما زودت ال sensitivity للإنسولين ودخلت الجلوكوز.

(الكلام هادا على debate حتى الان)

عشان ال Acromegaly يكون عنو Insulin resistance

يعني خلايا الجسم مش متعفة على الإنسولين والجلوكوز ∴

عشان كده عندهم → مازال في الدم ، و هادا ال شيء بيعمل glucose toxicity , lipid toxicity . diabetes

تدخل كل ال Treatment

Dopamine Agonists [Bromocriptine , Cabergoline]

↓ First line in prolactin hypersecretory Acromegaly

↓ hyperprolactinemia

Initial (1.25 mg/day) orally
Maximal (20-30 mg/day) Bromocriptine

Adverse effect * Drowsiness و Dizziness

(عشان كذا ال واقعة هتقع)

normalization 10% efficacy *

Somatostatin analog. [Octreotide, Lanreotide].

- * efficacy
- * الجرعة subcutaneously 100mcg كل 8 ساعات
- * maximum 200mcg كل 8 ساعات
- * لو قيناها طاعة نازلة يعني ال octreotide قليل ففيناها شغلوا
- * والخطاه slow release و IM injection (once monthly)

Sandostatin LAR و خطاه

- * الدواء هذا كان طول عمره injection سنة 2022 نزل منو
- * oral (أبداً بـ 20mcg → maximum 80mcg)

- * Adverse effect ال Hypothyroidism
- * suppression ال TRH ال hypothalamus

* efficacy 50% ال normalization

- ← طب ال somatostatin و dopamine يستخدم عتاده نقل ال releasing
- (secretion) طب ال secretion
- antagonizing of receptor

GH receptor antagonist [Pegvisomant]

- افتحوا لاية (11) هتخوفوه في الجرعة كيف اكر وضع
- ارتباط الهرمون بال receptor ← (فشار) No GH signaling
- * ال efficacy وصل اكر 95% normalization

النسبة للناس إلى هذا deficiency وكثيرا ما يؤخذ supplement
للهرمون ، منه وينتج بدنا بنجيب supplement لا GH ، زرعنا كنا نستعمل
لنخص يموت ولتخذ من ال pituitary ونعطي supplement لالناس تاني
زكريا كانوا زرعنا organ (كحة قليلة وحسن متوفرة) وكمان الناس اللي
اخذت الطريقة هادي ده ال GH supplement دخلوا في fetal disease
تسمى Creutzfeldt-Jakob disease
وهذا المرض irreversible ، حتى لو وقفت ال supplement

↓
(لحقنا طلعنا حاجة كلها DNA technology)
ومرنا نصنع ال GH صناعية ، وسماها Somatropin
رج نعطي الطفل كل ٤ injection بجرعة $(10 \mu g / kg)$ صناعية
فوجدنا عملنا formulation منو على هيئة injection ← once monthly
or twice .

Update 2022

في ال hyperprolactinemia بطلنا ال first-line هو
ال surgical ، فبنسب pharmacological
ال very large ← tumor ال
ليو ضغط على ال optic chiasm وقتها الرخول surgical

جرعة ال Cabergoline
← maximal 4.5 mg / week ($0.5 \text{ mg once weekly}$)

♥ موفقين