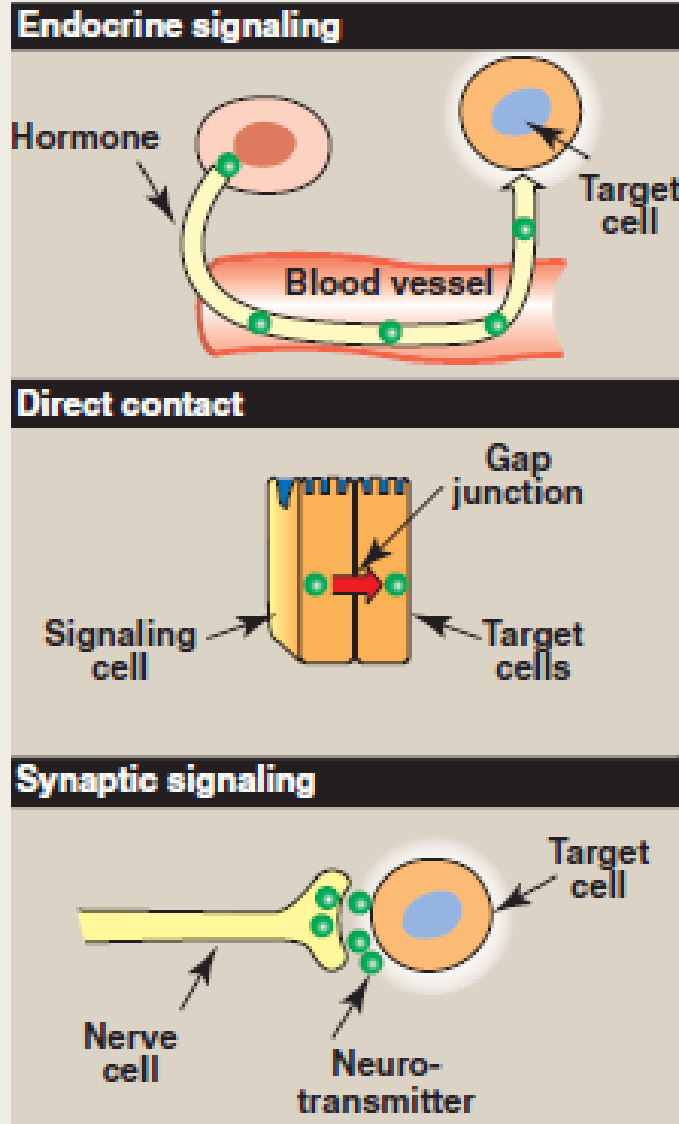


# OTAKOİDLER

Işıl Özakca Gündüz  
Farmakoloji II, 2019-2020 Bahar

Şekil ve tablolar Lippincott's Pharmacology (6. Baskı) ve Katzung&Trevor Basic and Clinical Pharmacology (13. Baskı)'den alınmıştır.

Otakoidler, nöroregulatörler ve hormonlar dışında kalan ve bazıları hücrelerde sentez edilip depolandıktan sonra, bazıları da sentez edildikten sonra depolanmadan hemen salıverilen ve yakın çevresindeki hücreleri etkileyen endojen aktif maddelerdir.



# Histamin

Histamin genel olarak mast hücrelerinde üretilen kimyasal bir mediyatördür. Birçok reseptör sistemi aracılığıyla, alerjik ve inflamasyon yanıtları, gastrik asit sekresyonu ve beynin farklı bölgelerinde nörotransmisyon gibi birçok hücresele yanıtı aracılık eder.

## H<sub>1</sub> ANTIHISTAMINES

*Alcaftadine* LASTACFT  
*Azelastine* ASTELIN, OPTIVAR  
*Bepotastine* BEPREVE  
*Brompheniramine* LO-HIST, VAZOL  
*Cetirizine* ZYRTEC  
*Chlorpheniramine* CHLOR-TRIMETON  
*Clemastine* TAVIST ALLERGY  
*Cyclizine* MAREZINE  
*Cyproheptadine*  
*Desloratadine* CLARINEX  
*Diphenhydramine* BENADRYL  
*Dimenhydrinate* DRAMAMINE  
*Doxylamine* UNISOM SLEEPTABS  
*Emedastine* EMADINE  
*Fexofenadine* ALLEGRA  
*Hydroxyzine* VISTARIL, ATARAX  
*Ketotifen* ALAWAY, ZADITOR  
*Levocetirizine* XYZAL  
*Loratadine* CLARITIN  
*Meclizine* BONINE, ANTIVERT  
*Olopatadine* PATANASE, PATANOL  
*Promethazine* PHENERGAN

## H<sub>2</sub> - HISTAMINE RECEPTOR BLOCKERS

*Cimetidine* TAGAMET  
*Famotidine* PEPICID  
*Nizatidine* AXID  
*Ranitidine* ZANTAC

1. **Lokasyonu:** Akciğer, deri, damar ve GI kanal da ise yüksek miktarda olmak üzere tüm dokularda bulunur. Mast hücreleri ve bazofillerde konsantrasyonu yüksektir. Beyinde nörotransmitter olarak fonksiyon gösterir.
2. **Sentezi:** Histamin, tüm vücutta bulunan histidin dekarboksilaz enzimi ile histidinden sentezlenir. Mast hücrelerinde granüller içinde depolanır.
3. **Salımı:** Uyarana yanıt olarak, histamin genellikle tek başına salınır. Dokulardan histamin salımına neden olan uyaranlar arasında soğuğa bağlı olarak hücrelerin tahrip olması, organizmalardan salınan toksinler, insektisit sokmaları ve travma sayılabilir. Alerji ve anafilaksi yüksek miktarda histamin salımını tetikleyebilir.

### **Alerji ve anafilaksideki rolü:**

Histaminin iv injeksiyonu sonucunda gözlenen belirtiler anafilaktik şok ve alerjik reaksiyonlarda gözlenenlere benzemektedir. Bu belirtiler arasında solunum sistemi kontraksiyonu, sekresyonun artması, kapiler permeabilitede artış ve dilatasyon ile duyuşal sinir uçlarında uyarı bulunmaktadır.

Belli uyarılara yanıt olarak salınan histamin, histamin reseptörleri (H1, H2, H3, ve H4) aracılığıyla etki gösterir. H1 reseptörleri düz kas kontraksiyonu ve kapiler permeabilite artışına aracılık eder. Histamin endotelyumdan NO salımını uyararak vazodilatasyona neden olur. Ek olarak, histamin birçok hücre tipinden ve lokal dokulardan proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu artırır. H1 reseptörler alerjik rinit, atopik dermatit, konjuktivit, ürtiker, bronkokonstriksiyon, astım ve anafilaksi gibi birçok patolojik durumda da rol oynar. Ayrıca, histamin midedeki paryetal hücreleri uyararak H2 reseptörler aracılığıyla asit sekresyonunu artırır.

Receptor Subtype	Distribution	Postreceptor Mechanism	Partially Selective Agonists	Partially Selective Antagonists or Inverse Agonists
H <sub>1</sub>	Smooth muscle, endothelium, brain	G <sub>q</sub> ↑ IP <sub>3</sub> , DAG	Histaprofifen	Mepyramine, <sup>1</sup> triprolidine, cetirizine
H <sub>2</sub>	Gastric mucosa, cardiac muscle, mast cells, brain	G <sub>s</sub> ↑ cAMP	Amthamine	Cimetidine, <sup>1</sup> ranitidine, <sup>1</sup> tiotidine
H <sub>3</sub>	Presynaptic autoreceptors and heteroreceptors: brain, myenteric plexus, other neurons	G <sub>i</sub> ↓ cAMP	R-α-Methylhistamine, imetit, imnepip	Thioperamide, <sup>1</sup> iodophenpropit, clobenpropit, <sup>1</sup> tiprolisant, <sup>1</sup> proxyfan
H <sub>4</sub>	Eosinophils, neutrophils, CD4 T cells	G <sub>i</sub> ↓ cAMP	Clobenpropit, imetit, clozapine	Thioperamide <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Inverse agonist.

cAMP, cyclic adenosine monophosphate; DAG, diacylglycerol; IP<sub>3</sub>, inositol trisphosphate.

## H<sub>1</sub> Receptors

### EXOCRINE EXCRETION

Increased production of nasal and bronchial mucus, resulting in respiratory symptoms.

### BRONCHIAL SMOOTH MUSCLE

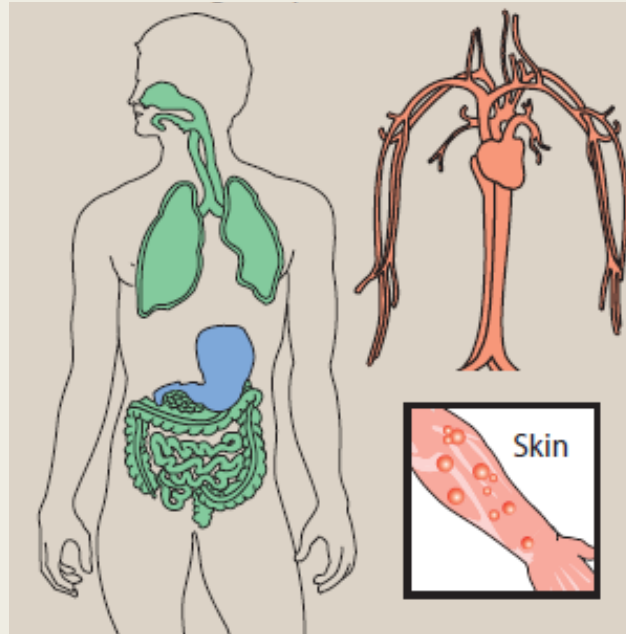
Constriction of bronchioles results in symptoms of asthma and decreased lung capacity.

### INTESTINAL SMOOTH MUSCLE

Constriction results in intestinal cramps and diarrhea.

### SENSORY NERVE ENDINGS

Causes itching and pain.



## H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> Receptors

### CARDIOVASCULAR SYSTEM

Lowers systemic blood pressure by reducing peripheral resistance. Causes positive chronotropism (mediated by H<sub>2</sub> receptors) and a positive inotropism (mediated by both H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptors).

### SKIN

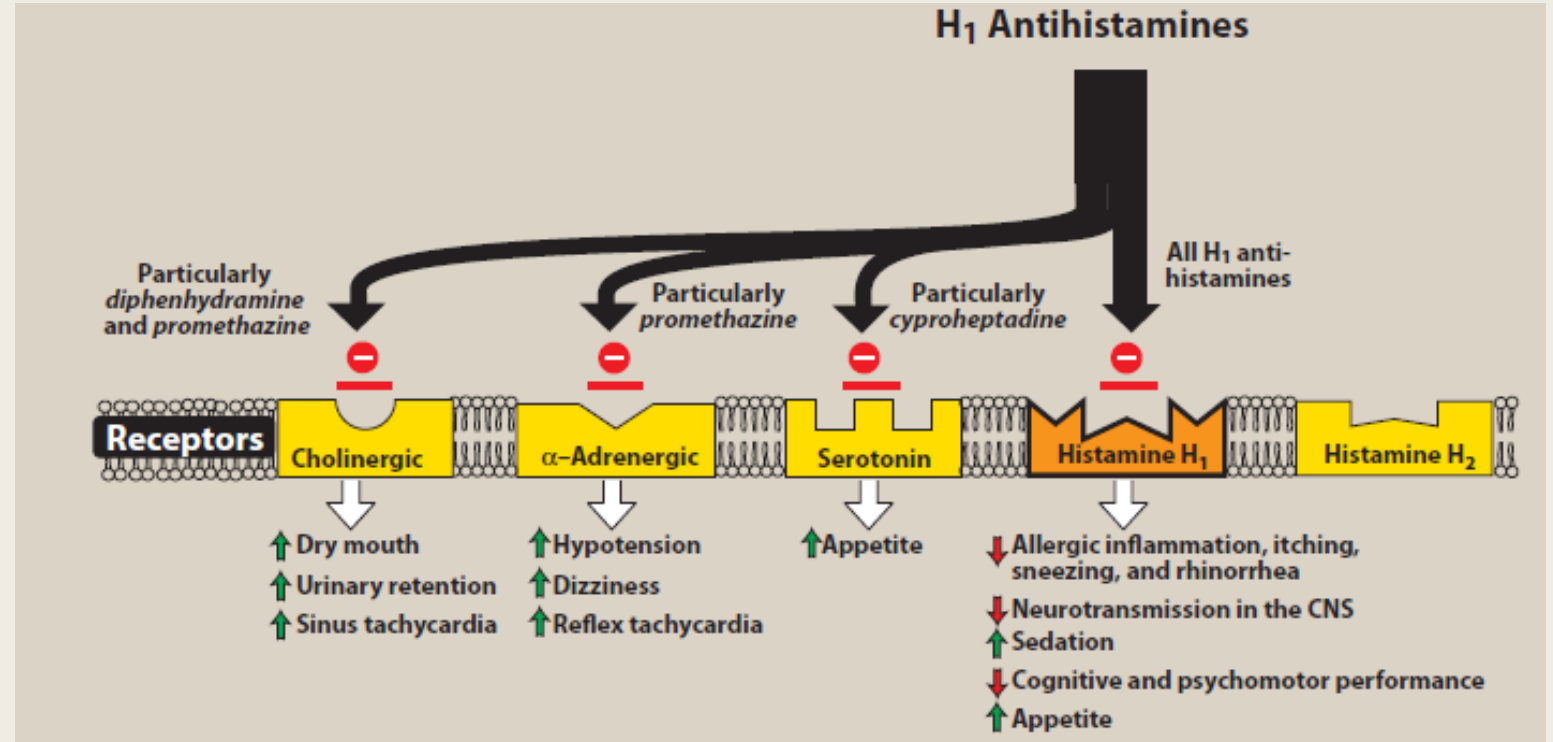
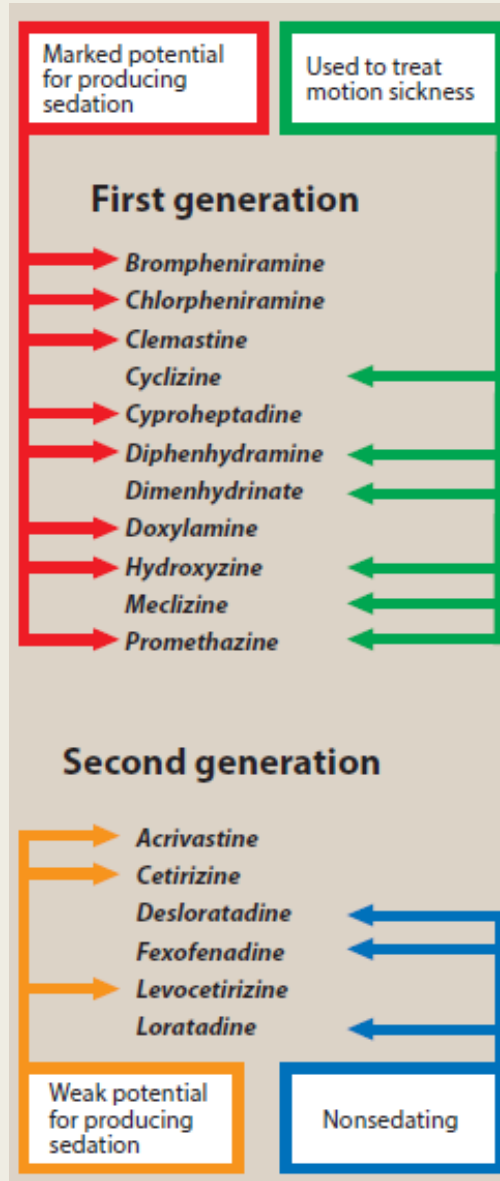
Dilation and increased permeability of the capillaries results in leakage of proteins and fluid into the tissues. In the skin, this results in the classic "triple response": wheal formation, reddening due to local vasodilation, and flare ("halo").

## H<sub>2</sub> Receptors

### STOMACH

Stimulation of gastric hydrochloric acid secretion.

# H<sub>1</sub> Antihistaminikler



Alerji ve inflamasyon ile ilişkili durumlar  
Hareket hastalığı ve bulantı  
Uyku getiren/hipnotik etki

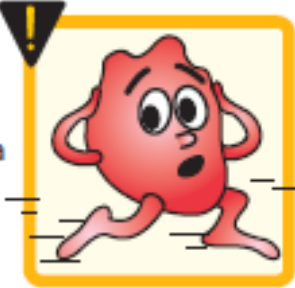
Drowsiness



Urinary retention



Tachycardia



Hypotension



Vertigo



Dry mouth



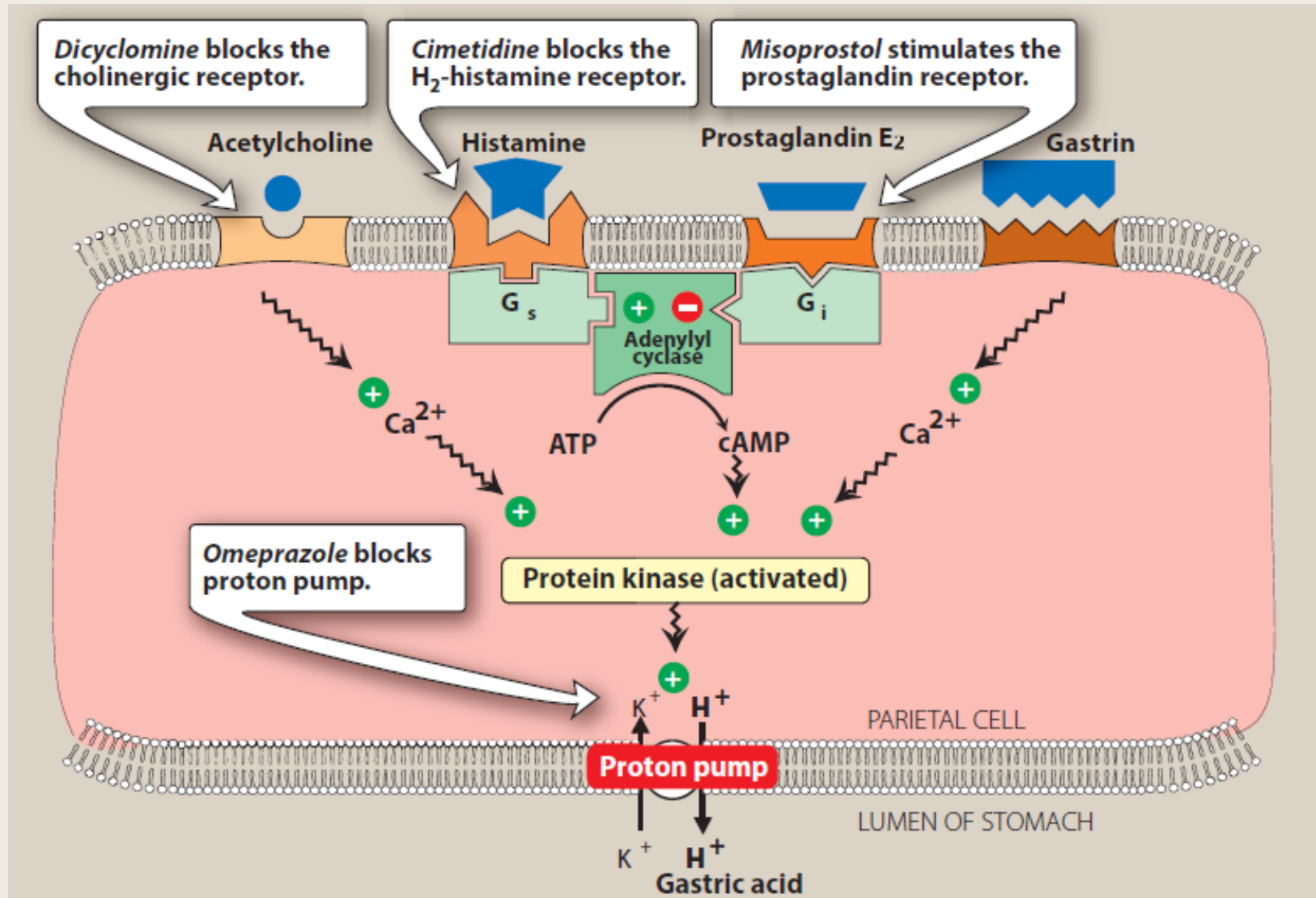
Increased appetite





# H2 Antihistaminikler

Gastrik asit sekresyonu asetilkolin, histamin ve gastrin ile uyarılır.



# Serotonin

Serotonin önemli bir nörotransmitter, barsaklarda lokal bir hormon, pıhtılaşma sürecinin parçası ve migren tipi baş ağrısı ve birçok patolojide rol oynadığı düşünülen endojen aktif bir kimyasaldır.

L-triptofan'dan sentezlenir. Sentez sonrasında veziküllerde depolanır ya da hızlı bir şekilde monoamin oksidaz (MAO) ile inaktive edilir.

Pineal bezde, serotonin melatonin prekürsörü olarak görev yapar.

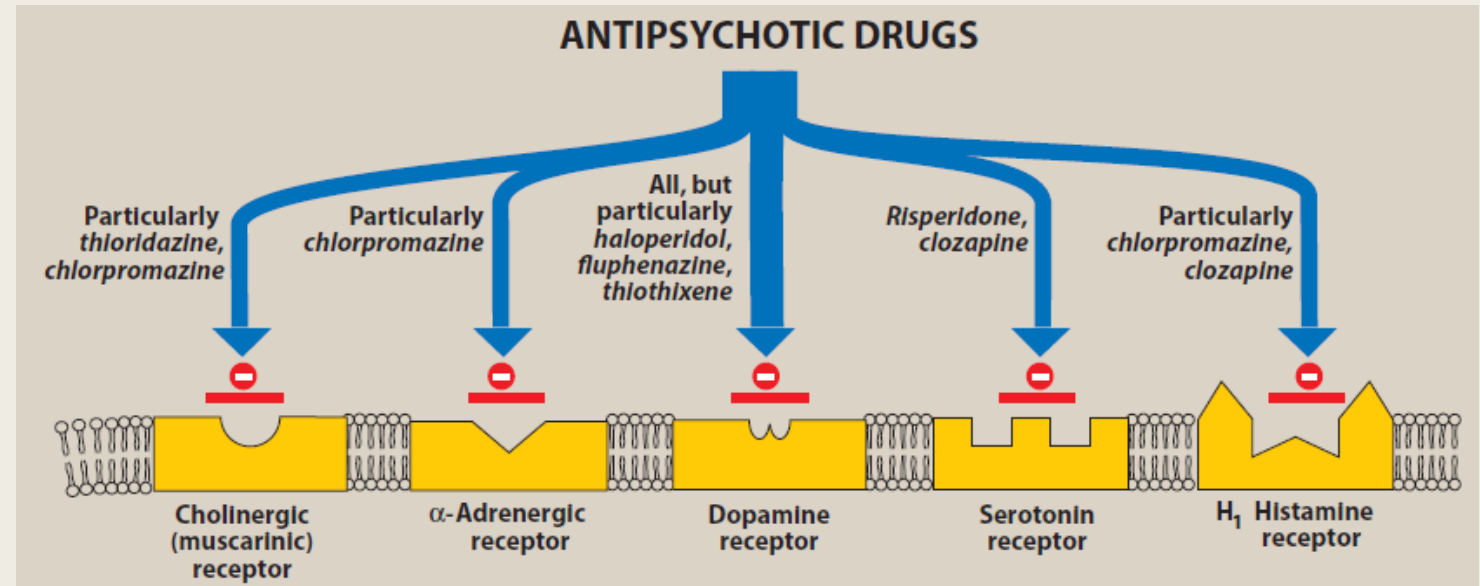
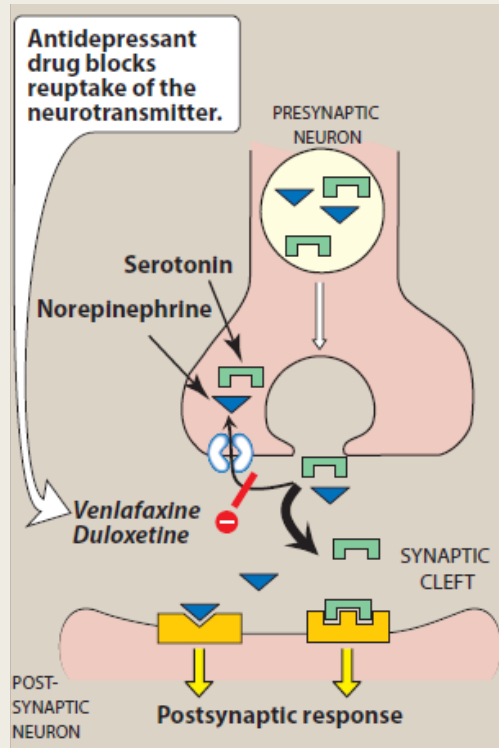
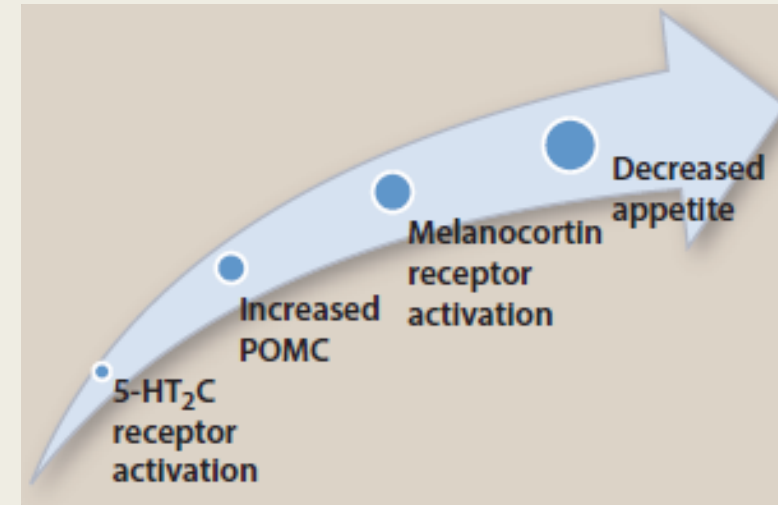
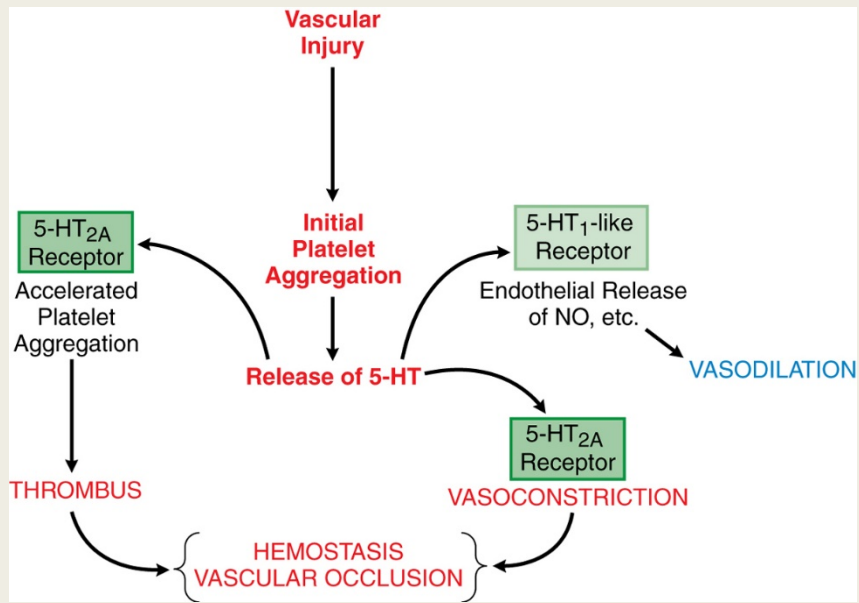
Memelilerde, vücuttaki toplam serotoninin %90'ı GI kanalındaki enterokromaffin hücrelerde bulunur.

Serotonin kanda plateletlerde bulunur.

Serotonin beyin kökünde raphe çekirdeğinde bulunur. Bu bölüm, transmitter olan serotoninini sentezleyen, depolayan ve salan serotonerjik nöronların gövde kısımlarını içerir.

Beyindeki serotonerjik nöronlar duygudurum, uyku, iştah, sıcaklık düzenlemesi, ağrı algısı, kan basıncı ile kusma düzenlemeleri ile ilişkili bir çok fonksiyonla ilişkilidir. Serotonin depresyon, anksiyete ve migren ile yakın olarak ilişkilidir.

Receptor Subtype	Distribution	Postreceptor Mechanism	Partially Selective Agonists	Partially Selective Antagonists
5-HT <sub>1A</sub>	Raphe nuclei, hippocampus	G <sub>i</sub> ↓ cAMP	8-OH-DPAT, <sup>1</sup> repinotan	WAY100635 <sup>1</sup>
5-HT <sub>1B</sub>	Substantia nigra, globus pallidus, basal ganglia	G <sub>i</sub> ↓ cAMP	Sumatriptan, L694247 <sup>1</sup>	
5-HT <sub>1D</sub>	Brain	G <sub>i</sub> ↓ cAMP	Sumatriptan, eletriptan	
5-HT <sub>1E</sub>	Cortex, putamen	G <sub>i</sub> ↓ cAMP		
5-HT <sub>1F</sub>	Cortex, hippocampus	G <sub>i</sub> ↓ cAMP	LY3344864 <sup>1</sup>	
5-HT <sub>1P</sub>	Enteric nervous system	G <sub>o</sub> slow EPSP	5-Hydroxyindalpine	Renzapride
5-HT <sub>2A</sub>	Platelets, smooth muscle, cerebral cortex	G <sub>q</sub> ↑ IP <sub>3</sub>	α-Methyl-5-HT, DOI <sup>1</sup>	Ketanserin
5-HT <sub>2B</sub>	Stomach fundus	G <sub>q</sub> ↑ IP <sub>3</sub>	α-Methyl-5-HT, DOI <sup>1</sup>	RS127445 <sup>1</sup>
5-HT <sub>2C</sub>	Choroid, hippocampus, substantia nigra	G <sub>q</sub> ↑ IP <sub>3</sub>	α-Methyl-5-HT, DOI, <sup>1</sup> lorcaserin	Mesulergine
5-HT <sub>3</sub>	Area postrema, sensory and enteric nerves	Receptor is a Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ion channel	2-Methyl-5-HT, <i>m</i> -chlorophenylbiguanide	Granisetron, ondansetron, others
5-HT <sub>4</sub>	CNS and myenteric neurons, smooth muscle	G <sub>s</sub> ↑ cAMP	BIMU8, <sup>1</sup> renzapride, metoclopramide	GR113808 <sup>1</sup>
5-HT <sub>5A,B</sub>	Brain	↓ cAMP		
5-HT <sub>6,7</sub>	Brain	G <sub>s</sub> ↑ cAMP		Clozapine (5-HT <sub>7</sub> )



# 5-HT Reseptör Agonist ve Antagonistleri

## Serotonergic Drugs: Primary Actions and Clinical Indications

RECEPTOR	ACTION	DRUG EXAMPLES	CLINICAL DISORDER
5-HT <sub>1A</sub>	Partial agonist	Buspirone, ipsaperone	Anxiety, depression
5-HT <sub>1D</sub>	Agonist	Sumatriptan	Migraine
5-HT <sub>2A/2C</sub>	Antagonist	Methysergide, risperidone, ketanserin	Migraine, depression, schizophrenia
5-HT <sub>3</sub>	Antagonist	Ondansetron	Chemotherapy-induced emesis
5-HT <sub>4</sub>	Agonist	Cisapride	GI disorders
SERT (5-HT transporter)	Inhibitor	Fluoxetine, sertraline	Depression, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, social phobia, post-traumatic stress disorder

# 5-HT reseptör agonistleri

5-HT<sub>1A</sub> agonisti **buspiron**, benzodiazepin yapısında olmayan etkili bir anksiyolitikdir. Benzodiazepinlerin sedatif ve antikonvülzan etkileri buspironla gözlenmez.

SSS'de iştahın baskılanması 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinin uyarılması ile ilişkili görünmektedir. **Deksfenfluramin** yaygın bir şekilde bu amaçla kullanılan bir ilaç olmasına karşın, kardiyak yan etkiler nedeniyle piyasadan çekilmiştir. 5-HT<sub>2C</sub> agonisti. **Lorkaserin**, kilo kaybettirici terapötik ajan olarak yakın dönemde FDA tarafından onaylanmıştır.

5-HT<sub>4</sub> agonisti **sisaprid**, kullanımı sınırlandırılmadan önce gastroözefagal reflü ve motilite bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktaydı. 5-HT<sub>4</sub> parsiyel agonisti **tegaserod** konstipasyonla birlikte seyreden irritabl barsak sendromu tedavisinde kullanılmaktadır.

Transmitterin reuptake'ini bloke ederek serotonerjik transmisyonu düzenleyen **fluoksetin ve diğer SSRI'leri** depresyon ve duygudurum bozukluklarında sıklıkla reçetelenen ilaçlardır.

# 5-HT<sub>1D/1B</sub> Agonistleri ve Migren

Migren küme-tipi ve gerim-tipi başağrılarından farklıdır. Migren aralıklı ve zonklama ağrı ile karakterize iken, küme-tipi başağrısında dayanılmaz, keskin ve sabit ağrı görülür. Gerilim-tipi ağrıda ise hafifleyen ağrı ile birlikte sürekli olan sıkıştırma hissi gözlenir. Şiddetli migren hastalarında genelde tek taraflı seyreden ayda 1-5 atak rapor edilmiştir. Tetikleyicilerden uzak durulması (alkol, çikolata, stres ve açlık) ve proflaktik tedavi uygulanması atak sayısını ve şiddetini hafifletmektedir.

Drug	Routes	Time to Onset (h)	Single Dose (mg)	Maximum Dose per Day (mg)	Half-Life (h)
Almotriptan	Oral	2.6	6.25–12.5	25	3.3
Eletriptan	Oral	2	20–40	80	4
Frovatriptan	Oral	3	2.5	7.5	27
Naratriptan	Oral	2	1–2.5	5	5.5
Rizatriptan	Oral	1–2.5	5–10	30	2
Sumatriptan	Oral, nasal, subcutaneous, rectal	1.5 (0.2 for subcutaneous)	25–100 (PO), 20 nasal, 6 subcutaneous, 25 rectal	200	2
Zolmitriptan	Oral, nasal	1.5–3	2.5–5	10	2.8

# 5-HT reseptör antagonistleri

**Ketanserin** etkin bir şekilde 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini, daha az oranda da 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerini bloke eder, diğer 5-HT alttipleri üzerinde antagonist aktivitesi yoktur.

Diğer bir 5-HT<sub>2</sub> antagonisti olan **ritanserin** platelet fonksiyonunu değiştirerek kanama zamanını modüle eder ve tromboksan oluşumunu azaltır.

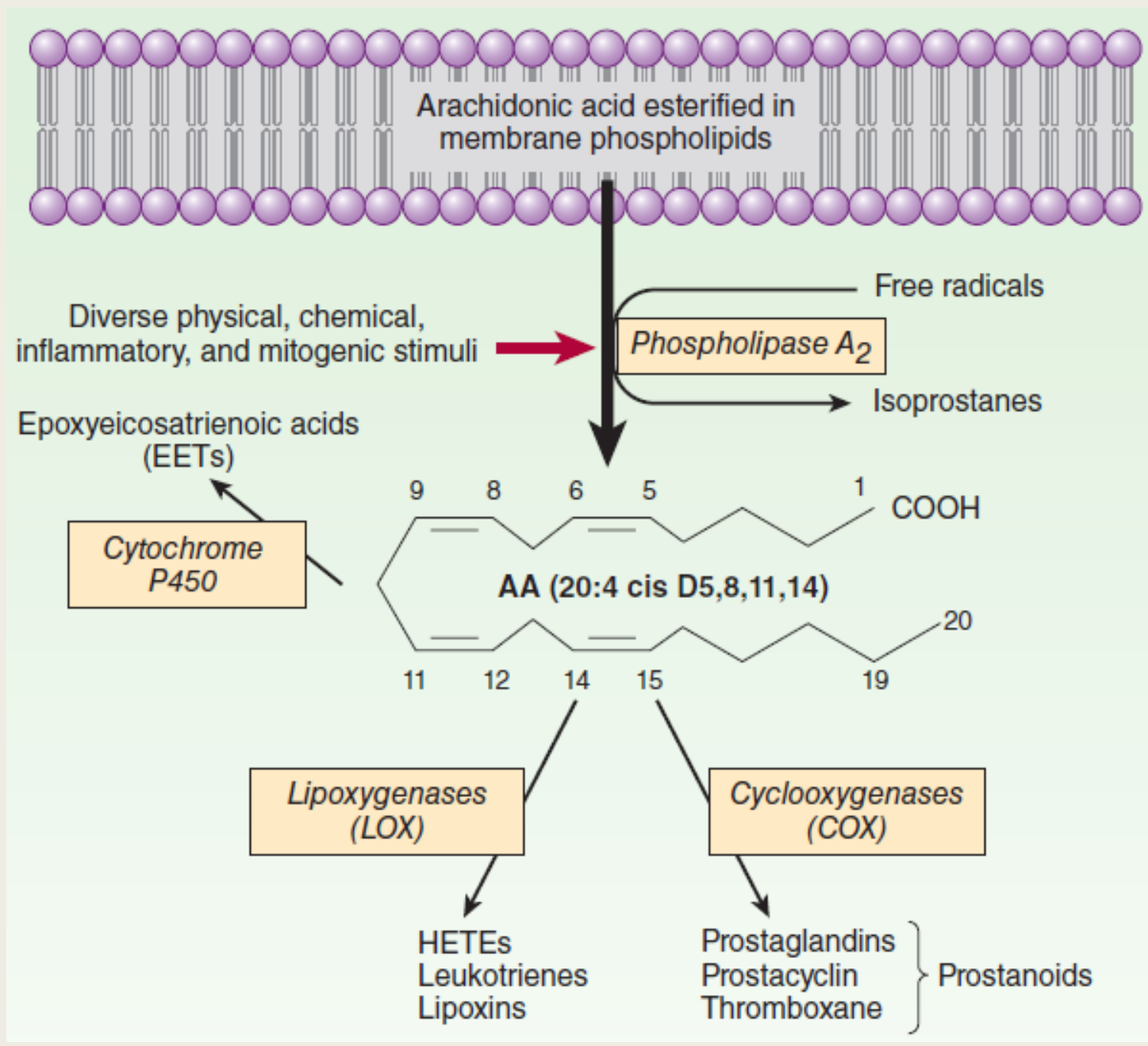
5-HT<sub>2A/2C</sub> antagonisti **klozapin** klasik nöroleptiklerle karşılaştırıldığında ekstrapiramidal yan etkilerin daha az görüldüğü atipik antipsikotiklerin prototipidir.

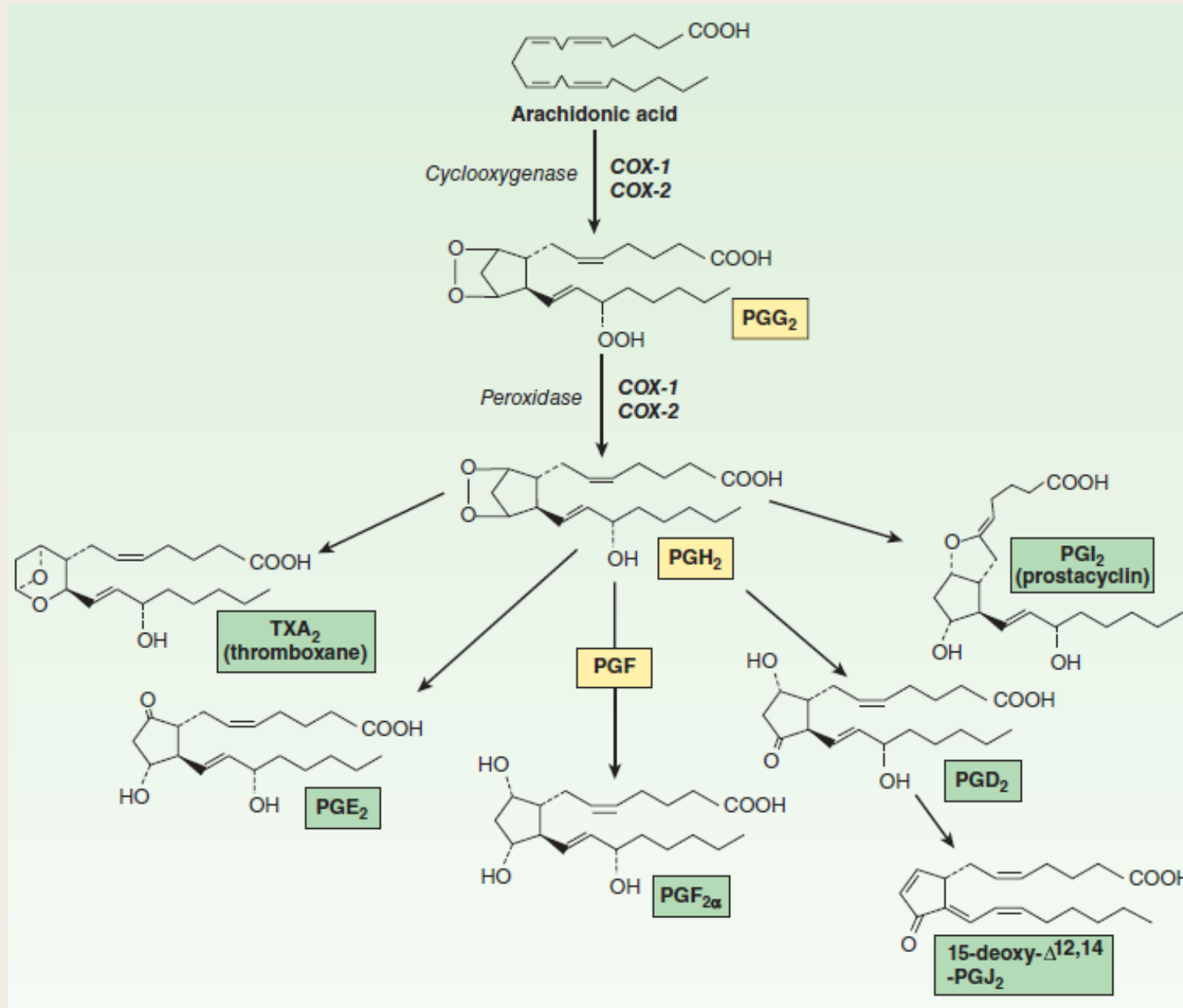
**Ondansetron** 5-HT<sub>3</sub> antagonistlerinin prototipidir. Bu ilaç ve analogları cerrahi operasyon ve kanser kemoterapisi ile ilişkili bulantı ve kusmanın önlenmesinde çok önemlidir.



# Prostaglandinler

Prostaglandinler dakikalar içinde tüm dokularda yeterli miktarda üretilebilirler. Genel olarak, sentezlendikleri dokularda lokal olarak etki gösterirler ve etki yerinde hızlı bir biçimde metabolize edilirler. Bu nedenle prostaglandinler dolaşımda önemli miktarda bulunmazlar. Tromboksanlar ve lökotrienler prostaglandinlerle aynı prekürsörlerden sentezlenen bileşiklerdir.



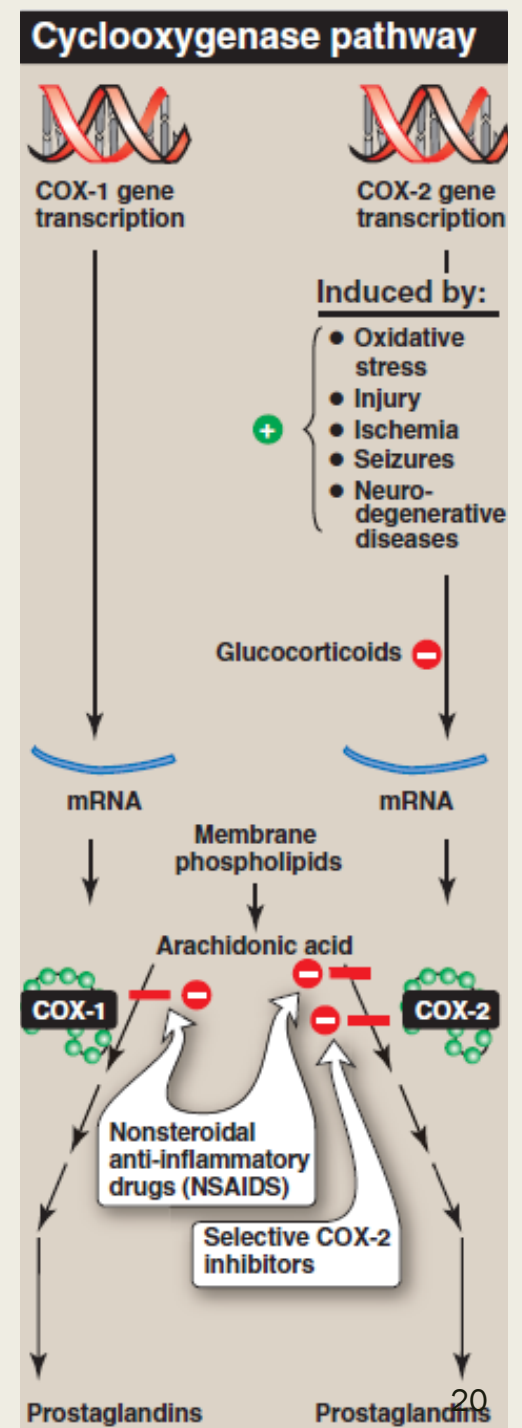


**Siklooksijenaz yolağı:** Halka yapısındaki tüm eikozanoidler (prostaglandinler, tromboksanlar ve prostasiklinler) siklooksijenaz yolağı aracılığıyla sentezlenirler.

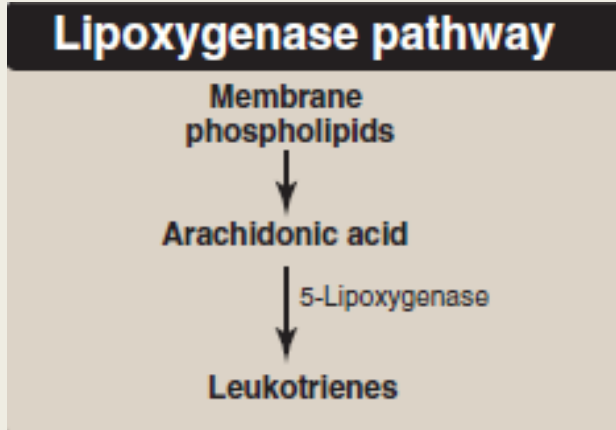
Siklooksijenaz-1 (COX-1) prostanooidlerin fizyolojik üretimlerinden sorumluyken, siklooksijenaz-2 (COX-2) kronik hastalık ya da inflamasyon durumlarında oluşan artmış prostanooid düzeylerinden sorumludur.

COX-1 gastrik sitoproteksiyon, vasküler homeostasis, platelet agregasyonu, üreme ve böbrek fonksiyonları gibi fizyolojik proseslerin düzenlenmesinden sorumludur.

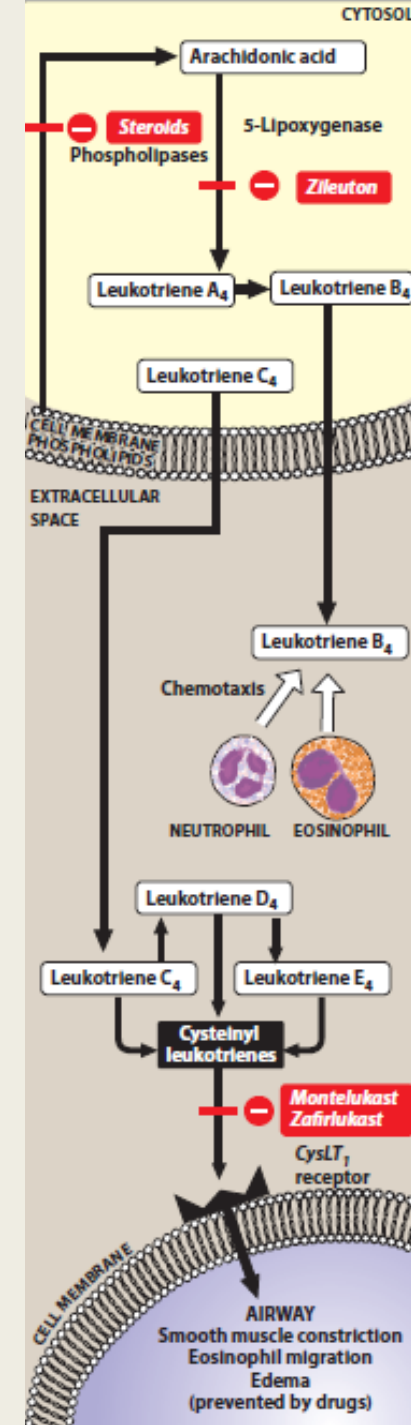
COX-2 beyin, böbrek ve kemik dokusunda eksprese edilir. Diğer hücre ve organlardaki ekspresyonu kronik inflamasyon durumlarında artar. COX-2'nin ayırtedici bir diğer özelliği ise COX-2 ekspresyonunun TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi inflamasyon mediyatörleri ile artması, buna karşın glukokortikoidlerle farmakolojik olarak inhibe edilmesidir.



**Lipoksijenaz yolağı:** Bir çok lipooksijenaz lökotrien oluşumu için araşidonik asit üzerine etkilidir. Lökotrien sentezini inhibe eden ilaçlar astım tedavisinde yer almaktadır.



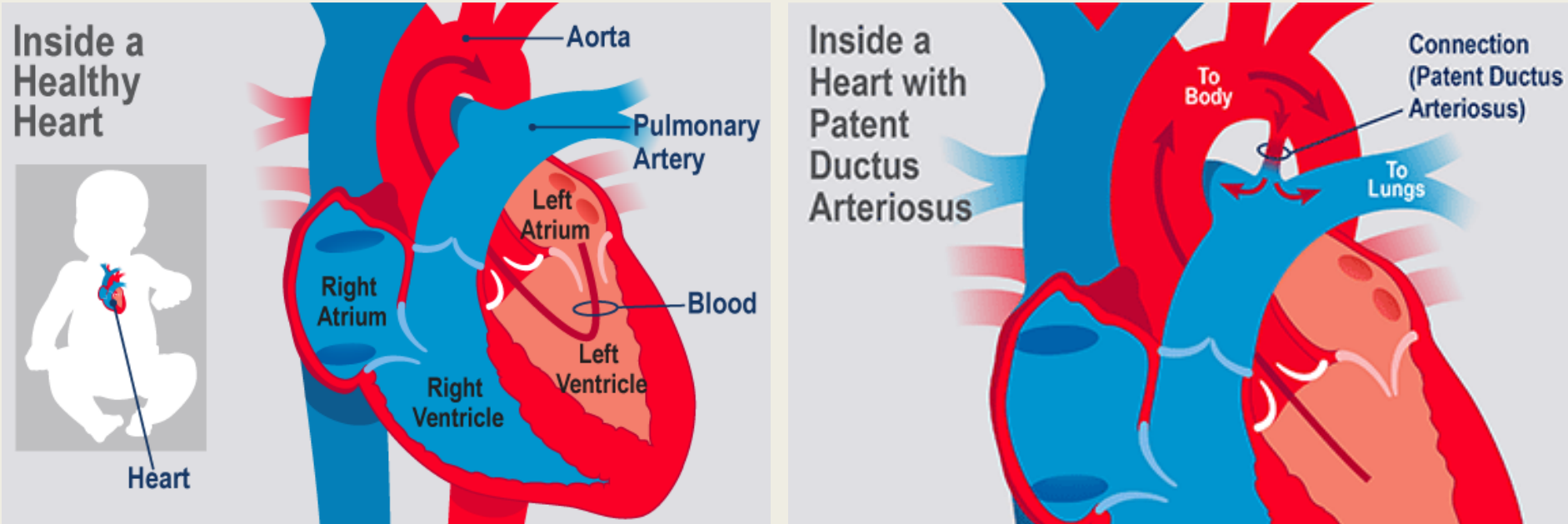
LEUKOTRIENE MODIFIERS	
Montelukast SINGULAIR	Asthma, Allergic rhinitis
Zafirlukast ACCOLATE	Asthma
Zileuton ZYFLO CR	Asthma



Prostaglandinlerin ağrı, inflamasyon ve ateşi düzenlemede önemli rolleri vardır. Ayrıca GI kanalda asit sekresyon ve mukus üretimi, uterus kontraksiyonları ve renal kan akımı gibi birçok fizyolojik fonksiyonu da kontrol ederler.

## Alprostadil

Alprostadil seminal veziküller ile kavernoöz dokuda, plasentada ve fetus ductus arteriosus'da doğal olarak üretilen PGE1'dir. Tedavide, alprostadil erektil fonksiyon bozukluğunun tedavisinde ve cerrahi girişim imkanı olana kadar konjenital kalp problemi olan yenidoğanda ductus arteriosus'un açık kalması için kullanılmaktadır. PGE1 hamilelik süresince ductus arteriosus'un açık kalmasını sağlar. AC ve kalp arasında sağlıklı dolaşımın olabilmesi için ductus doğumdan hemen sonra kapanır. Alprostadil infüzyonu, ductus'un hamilelik sırasında olduğu gibi açık kalmasını sağlar, böylece cerrahi operasyon için süre kazanılmış olur.



## Lubiproston

Lubiproston kronik idiyopatik konstipasyon, opioid kullanımı ile indüklenen konstipasyon ve konstipasyonun eşlik ettiği irritabl barsak sendromunun tedavisinde indikasyonu olan PGE1 türevidir.

Lubiproston intestinal epitelyumdaki luminal hücrelerdeki klorür kanallarını uyararak intestinal sıvı sekresyonunu artırır.

Lubiproston'un en önemli yan etkisi bulantı ve diyaredir. Bulantı ilacın yiyecek ile birlikte alınması ile kontrol edilebilir. İlaç-ilaç etkileşimleri oldukça düşüktür, bunun nedeni ilacın metabolizmasının mide ve jejunumda hızlı bir şekilde tamamlanmasıdır.



## Mizoprostol

Mizoprostol kronik NSAID tedavisi sırasında midenin mukozal hattının korunması için kullanılan PGE1 analogudur. Ek olarak, mizoprostol mukus ve bikarbonat sekresyonunu uyararak GI hücrelerini koruyucu etkinlik gösterir. Off-label olarak doğum eylemini başlatmak için kullanılmaktadır. Mizoprostol hamilelerde kontraindikedir. Diyare ve abdominal ağrı gibi yan etkiler görülmektedir.

### Misoprostol

*Mifepristone*, followed at least 24 hours later by *misoprostol* administered vaginally, is effective in terminating pregnancy in the first trimester.



Abortifacient



Gastric ulcer

### Misoprostol

- Inhibits secretion of HCl and pepsin, and enhances mucosal resistance.
- Useful in patients with gastric ulcer who chronically take *aspirin*.



## Prostaglandin F2 $\alpha$ analogları

Bimatoprost, latanoprost, tafluprost ve travoprost açık-açılı glokom tedavisi için indikasyon almış PGF2 $\alpha$  analoglarıdır. Prostaglandin reseptörlerine bağlanarak, üveoskleral akışı artırır ve intraoküler basıncı düşürürler. Günde bir kez uygulanırlar ve intraoküler basıncı düşürmede en az timolol kadar etkilidirler. Bimatoprost kirpikleri belirginleştirir, kirpiklerin uzunluğunu ve koyuluğunu artırır. Bulanık görme, iris renginin değişmesi, kirpiklerde artış, oküler iritasyon gibi oküler reaksiyonlar gözlenebilir.



Cholinergic agonists (topical)	<i>Pilocarpine, carbachol</i>	Increase of aqueous outflow	Eye or brow pain, increased myopia, and decreased vision.
Prostaglandin-like analogues (topical)	<i>Latanoprost, travoprost, bimatoprost</i>	Increase of aqueous humor outflow	Red eye and ocular irritation, increased iris pigmentation, and excessive hair growth of eye lashes.

## Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) analogları

Doğal prostasiklinin farmasötik formu olan epoprostenol ve prostasiklinin sentetik analogları iloprost ve treprostiniil pulmoner arterial hipertansiyon tedavisinde kullanılan etkili pulmoner vazodilatörlerdir. Bu ilaçlar prostasiklinin endotelial hücrelerdeki etkisini taklit ederler, kardiyak indeks ve oksijen düzeyinde artışa neden olacak şekilde pulmoner arteriyel dirençte önemli bir azalmaya neden olurlar. Bu ilaçların yarı-ömrü kısadır. Epoprostenol ve treprostiniil sürekli iv infüzyon şeklinde uygulanır. Ek olarak, treprostiniil oral, inhalasyon ya da subkutan infüzyon şeklinde de uygulanabilir. İnhalasyon iloprost, kısa yarı-ömür nedeniyle sık dozlam gerektirmektedir. Baş dönmesi, baş ağrısı, ciltte kızarma (flushing) ve yorgunluk yan etki olarak görülebilir. Ayrıca iloprost inhalasyonu sonrasında bronkospazm ve öksürük gözlemlenebilir.

