

Ders: Farmakoloji-I

**Konu 4. İLAÇLARIN ETKİ ŞEKİLLERİ ve ETKİLERİ
İLAÇLAR ARASINDA ETKİLEŞME**

Süresi: 1 Saat

Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Sezai KAYA

İLAÇLARIN ETKİ ŞEKİLLERİ ve ETKİLERİ

Bir ilacın/maddenin vücutta etkisini nasıl oluşturduğunun bilinmesi o etkiyi elde etmek için ilacın/maddenin doğru şekilde kullanılmasının ön şartıdır.

İlaçlar, etki şekilleri/etkileri bakımında yapısal olarak ikiye ayrılabilir.

- **Yapısal özelliği olmayan ilaçlar**
 - Fiziko-kimyasal özelliği ile ilgili etki oluştururlar.
 - Tuzlu sürgütler (sodyum sülfat gibi)
 - Ozmotik iştiriciler (glukoz gibi)
 - Uçucu sıvı genel anestetikler (halotan, eter gibi; yağ/su dağılım katsayısı büyük)
 - Bazı antibiyotikler (polipeptid yapılı basitrasin, polimiksin B gibi)
 - İzoksazolil penisilinler (β-laktamaz direnci)
- **Yapısal özelliği olan ilaçlar**
 - Özel etki şekli ile etki oluştururlar.
 - Reseptör
 - Taşıt proteini (pompa)
 - İyon geçiş kanalı
 - Enzim/ler
 - G-proteini
 - Kimyasal-haberci
 - İkinci-haberci (hücre-içi haberci)
 - Agonist, antagonist
 - İzomer yapı; özellikle
 - Geometrik izomerler: *cis*-, *trans*-izomerler
 - Optik izomerler: (+)- ve (-)-izomerler

Hedef noktalar

- Reseptörler (Hormon-reseptör, nöromedyatör(NM)-reseptör, agonist madde/ilac-reseptör, antagonist madde/ilac-reseptör etkileşmesi gibi)
- Enzim veya enzimin bir parçası (Antimetabolitler de dahil)
- İyon kanalları (Na-, Ca-kanalı gibi)
- Taşıma sistemleri (Taşıt proteinler, pompalar)

Reseptörler (Alıcı, Algaç; Özet)

- Hücrelerde özel/büyük molekülün belli bir kısmını oluşturan, ilaç, zehir ya da vücutta şekillenen maddeleri seçici biçimde yüksek ilgiyle bağlayan ve böylece etkinin başlamasına aracılık eden yapılara reseptör, reseptörü taşıyan büyük moleküle de reseptör molekülü adı verilir.
- Bir ilaca veya benzeri bir maddeye özgü olan reseptörü o ilacın veya benzerinin benzeri bir madde ya da maddeler de etkileyebilir.
- İlaç vb maddelerin etkilerine aracılık eden gruplar, reseptörler yanında, enzimler (AKe, dihidrofolat redüktaz, transpeptidaz, fumarat redüktaz gibi), taşıt proteinler (Na,K,ATPaz gibi), DNA yazımı veya yapısal proteinler (tubulin gibi) olabilirler.
- Reseptörler ilaç moleküllerini tanıyan, onlarla geçici olarak birleşmeleri ile oluşan kimyasal enerjiyi biyolojik özellikte bir iş yapan kendine özgü enzimler veya iyon kanalları gibi efektör yapılara biyolojik uyarı şeklinde aktaran yerlerdir.
- Bu olaylar sırasında uyarı her basamakta şiddetlendirilir.
- İlaç-reseptör etkileşmesinde bir diğer önemli olay da reseptöre uyan ilaç molekülünün reseptörü uyarmasıdır; yani, görünen etkiye yol açacak olaylar zincirini (reseptör sonrası olaylar) başlatmasıdır.
 - Reseptöre bağlanan ve etkinleştiren agonist,

- Etkinleştiremeyen antagonist diye bilinir.

Reseptörlerin sınıflandırılması

Reseptörler, hücredeki yerlerine ve efektör yapılar-reseptör altı-birimlerle etkileşme durumunda göre 2 grupta toplanabilir.

Reseptör molekülleri hücrede başlıca aşağıdaki yerlerde bulunur.

- Stoplazmik zar (aminler, peptidler, glikopeptid hormonlar)
- Stoplazma (steroid hormonlar, vitamin D)
- Çekirdek (tiroksin)

Reseptörler; efektör yapılar, reseptör altı-yapılar/birimlerle etkileşme durumuna göre de 4 tipte toplanırlar.

- Tip 1 reseptörler (metabotropik reseptörler): Maddeler, G-proteini aracılığında etkirler.
- Tip 2 reseptörler (iyonotropik reseptörler): Maddeler, reseptörler ile doğrudan etkirler.
- Tip 3 reseptörler: Reseptör tirozin kinazlar (RTK'lar) ve PK'lar ile etkirler.
- Tip 4 reseptörler: Steroid ve steroid yapıda olmayan maddelerin etkilerine aracılık ederler.

Reseptör sayısında değişme

- Doku veya hücrelerdeki reseptörlerin sayısı bazı durumlarda artarken, bazen azalır.
 - Agonistlerle yapılan uzun süreli uygulama reseptör sayısını genellikle azaltır.
 - Antagonistlerle yapılan uzun süreli sağaltım bu sayıyı artırabilir; son durumda uygulamanın birden bire kesilmesi şiddetli etki veya cevaplara yol açabilir.
 - Tiroid bezi faaliyetinin arttığı hallerde kalpte β -reseptör sıklığı artarken, bez faaliyetinin azaldığı durumda ise bu reseptörlerin sıklığı azalır.

İlaç-reseptör bağları

- Van der Waals bağı: Kırılması 0.2-3 Kkal/mol enerji gerektirir.
- Hidrojen bağı: Hidrojen atomu ile elektro-negatif bir grup arasında oluşan bağıdır; kırılması 1.5-7.5 Kkal/mol enerjiye gerek gösterir.
- İyonik bağ: Zıt yüklü iki molekül grubu arasında elektrostatik çekim ile oluşan bağıdır; kırılması 5 Kkal/mol enerjiye gerek duyar.
- Kovalent bağ: Atomlar arasındaki elektron çiftlerinin paylaşılması ile oluşur; kırılması 20-200 Kkal/mol enerjiye gerek duyar.
- Bazen ikisiyle, hatta, Ak'in AkE'a bağlanmasında olduğu gibi, üç tip bağla bağlanabilir

Enzimler (Özet)

- Çok sayıda ilaç vücuttaki veya bakteri ve parazitlerdeki etkisini, enzimlerin etkinliğini engelleyerek veya seyrek olarak da artırarak oluştururlar.
- İnsülin, çeşitli gelişme-büyüme faktörleri ve peptid hormonların etkilerine hücre zarlarında bulunan PK'lar aracılık ederler.
 - Bunlar, reseptör olarak iş gören enzimler diye de kabul edilirler.

İyon kanalları (Özet)

- Hücre zarlarında çeşitli anyon veya katyonların geçmesine aracılık eden iyon kanalları (Ca-, Cl-, K-, Na-kanalları gibi) vardır.
- Kanallardan bazıları doğrudan reseptörlerle bağlantı kurarlar.
 - İlaçlar bu kanallardan bazılarını doğrudan,
 - Bazılarını da G-proteini aracılığında etkiler.
- Başlıca örnekler
 - Çizgili kaslarda bulunan ve yerel anesteziyelerle engellenen gerilime-duyarlı Na-kanalları
 - Damar duvarlarında bulunan ve verapamil vb ilaçlarla engellenen Ca-kanalları
 - Benzodiazepinlerle γ -aminobutirik asit reseptörü (GABA-R)-Cl-kanalı
 - Glisin-glisin reseptörü (Gli-R)-Cl-kanalı

Taşıma sistemleri (Taşıt proteinler; Özet)

- Yüklü veya bazı ilaç ya da maddelerin biyolojik zarlardan geçişinde taşıt proteinleri rol oynar.
- Glikoz ve amino asitlerin hücrelere girişi,
- İyon ve birçok organik maddenin böbrek tübüllerinden taşınması,
- Ca, Na gibi iyonların hücre-dışı veya hücre-içine geçişi,

- Kolinerjik yapılarda kolinin, adrenerjik yapılarda noradrenalinin (NA), serotonerjik yapılarda serotoninin (5-hidroksitriptamin, 5HT), dopaminerjik yapılarda da dopaminin (D) sinir ucuna geri alınması hep etkin taşıma ile olur.
- Bu yerlerdeki geçişe birçok ilaç müdahale eder ve etkilerini oluştururlar.

İlaç reseptör etkileşmesine ilişkin teoriler/hipotezler

- Reseptör işgali teorisi
- Değişik reseptör işgali teorisi
- Biyolojik uyarı teorisi (Stephenson teorisi)
- Hız teorisi (Paton'un hız teorisi)
- Allosterik etkileşme teorisi
- Hareketli reseptör hipotezi
- İki durum kalıbı

Agonist, Antagonist, Parsiyel-agonist

Agonist

- Bir madde bir reseptör veya noktayı etkiliyor ve etkiyi başlatıyorsa **agonist** olarak nitelenir.
- Agonist-reseptör etkileşmesinde oluşacak etkiyi başlatma yeteneği **intrinsic etkinlik** olarak ifade edilir.
- Adrenalin ve efedrin α A-R'ler ve β A-R'lerin; asetilkolin (Ak) ve arekolin nAk-R'ler ve mA-R'lerin agonistidir.

Antagonist

- Bir madde bir reseptör veya noktayı etkiliyor fakat etkiyi başlatamıyorsa **antagonist** olarak nitelenir.
- Antagonist maddenin intrinsic etkisi sıfırdır.
- Bu maddelerden bazıları reseptörlere **yarışmalı** (atropin, difenhidramin, nalokson gibi), bazıları da **yarışmasız** (süksinilkolin, dibenamin gibi) olarak bağlanırlar.

Parsiyel agonist-antagonist

- Saf agonist veya antagonist göre daha zayıf etkilidirler. Saf agoniste karşı antagonistik etkiye de yol açarlar.
- Bu maddeler **dualistler** olarak da bilinir.
 - Zayıf etkili madde küçük dozlarda kullanıldığında, agonistle aynı yönde (sinerjistik) etkileşme yapabilir.

İlaçların etkisine aracılık eden mekanizmalar

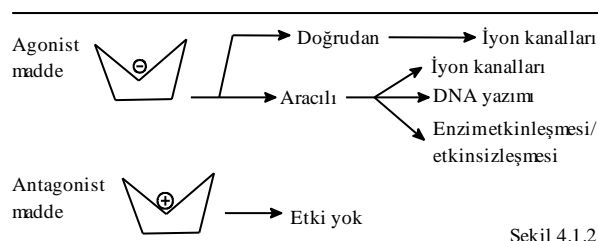
1. Fiziksel veya kimyasal etki

İlaçların etkileri fiziksel veya kimyasal özelliklerinin sonucudur.

- Ozmotik idrar söktürücüler (Mannitol, su gibi)
- Tuzlu sürgütler (Sodyum sülfat, magnezyum sülfat gibi)
- Uçucu sıvı anestezikler (Halotan, eter gibi)
- Polipeptid antibiyotikler (Basitrasin, polimiksin B, E gibi)
- İzoksazolil penisilinler (β -laktamaz direnci; oksasilin, kloksasilin gibi)

2. Reseptörler

- İlaçların etkisine aracılık eden reseptörlerden bazıları;
 - Agonistleri tarafından doğrudan etkilenecek iyon kanallarının (Ca-, Cl-, Na-, K-kanalları gibi) açılmasına veya
 - Antagonitleri tarafından etkilenecek kanalların açılmasının engellenmesine yol açarlar.
- Kanalla-bağlantılı reseptör tipine göre uyarıcı (depolarizasyon) veya baskıcı (hiperpolarizasyon) etkiye yol açarlar.
- Reseptörler; tiplerine göre aşağıdaki gibi ayrılabilirler.



Şekil 4.1.2

- **Tip 1 reseptörler (Metabotropik reseptörler)**
Reseptör-altı iletim mekanizmaları (G-proteinleri, ikinci-haberciler) aracılığında etkilerini oluştururlar.
- Peptid, veya polipeptid hormonlar ve yavaş-cevap oluşturan NM madde reseptörleri bu tip-tendir.
- Bu şekilde etkilenen metabotropik reseptörlerden bazıları aşağıdaki gibidir.
 - Adenozin reseptörleri (AD-R)
 - Adenozin 5'-difosfat reseptörleri (ADP-R)
 - Adenozin 5'-trifosfat reseptörleri (P2X-R, P2Y-R)
 - Adrenerjik reseptörler (A-R)
 - α -Adrenerjik reseptörler (α 1A-, α 2A-R)
 - β -Adrenerjik reseptörler (β 1-, β 2-, β 3-, β 4A-R)
 - γ -Aminobütirik asit reseptörleri (GABA_B-R)
 - Bombesin reseptörleri (BB-R)
 - Bradikinin reseptörleri (BK-R)
 - Dopamin reseptörleri (D1-R, D2-R)
 - Glutamat reseptörleri (mGlu-R)
 - 5HT (serotonin) reseptörleri (5HT1, 2, 4, 5, 6, 7-R alt-tipleri; veya S1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-R)
 - Histamin reseptörleri (H1-, H2-, H3-, H4-R)
 - Kannabinoid reseptörler (CB-R)
 - Kemokin reseptörleri (CHK-R)
 - Kokain- ve amfetaminle-düzenlenen transkript (CART) reseptörleri (CART-R)
 - Koku reseptörleri (OD-R)
 - Kolesistokin (CCK, pankreozimin) reseptörler (CCK-R)
 - Kortikotropin reseptörleri (ACTH-R)
 - Lüteinleştirici hormon reseptörleri (LH-R)
 - Alfa-melanosit uyarıcı hormon reseptörleri (α -MSH)
 - Muskarinik Ak-reseptörleri (mACh-R; m1-4ACh-R)
 - Nöropeptid Y reseptörleri (NPY-R)
 - Oksitosin reseptörleri (Ox-R)
 - Opioid reseptörleri (O-R; μ 1-, μ 2-, κ 1-, κ 2-, κ 3-, δ 1-, δ 2-, σ -R gibi)
 - Paratiroid hormon reseptörleri (PTH-R)
 - P-maddesi reseptörleri (SP-R, NK1-, NK2-R)
 - Prostanoid reseptörleri (DP, EP, FP, IP, TP gibi)
 - Sfingosin-1-fosfat reseptörleri (SIP-R)
 - Tat reseptörleri (tatlı-tat, acı-tat, umami-tat)
 - Trombosit etkinleştirici faktör reseptörleri (PAF-R)
 - Vazopressin reseptörleri (V-R; Antidiüretik hormon reseptörü, ADH-R)

G-proteinler (Düzenleyici proteinler)

- Hücre zarında bulunan bu proteinler ismini guanin nükleotidleriyle (guanozin trifosfat "GTP", guanozin difosfat "GDP" gibi) etkileşmesi sebebiyle almıştır.
- Bir maddenin (ilaç, hormon gibi) hücre zarındaki özel reseptörü (G-proteinine-bağlı/kenetli reseptör, GPCR) etkilemesi; madde-reseptör-G-proteini etkileşmesi ile sonuçlanır.
- G-proteinleri, hücrede ikinci habercilerin oluşmasına götüren olaylar zincirinde hücre zarı-içi düzenleyiciler olarak iş görürler.
- G-proteinlerinin; Gas, Gai, Gaolf, Gao, Gat, Gag gibi alt-tipleri vardır.
- Reseptörler, G-proteinleri aracılığında başlıca;
 - Enzim sistemleri (AS, GS, FLA2, FLC, FLD gibi),
 - İyon kanalları (Na-, Ca-, Cl-, K-kanalları gibi) ile kenetlenmiştir.
 - İlaç-reseptör etkileşmesi,
 - Enzimlerin etkinleşmesine/baskılanmasına,
 - İyon kanallarının açılmasına/kapanmasına,
 - Hücrede **ikinci habercilerin** (sAMP, sGMP, Ca-CaM, DAG, İP3, PK'lar, fosfoprotein fosfatazlar "PP'lar" gibi) şekillenmesine yol açar.
- **G-proteini-AS etkileşmesi:** AS etkinleşmesinde ve sAMP şekillenmesinde artma
- **G-proteini-GS etkileşmesi:** GS etkinleşmesinde ve sGMP şekillenmesinde azalma
- **Forsfolipaz (FL)-fosfatidilinozitol sistemi** (inozitol 1,4-5-trifosfat-İP3, diasilgliserol-DAG)
 - FLC-İP3 etkileşmesi

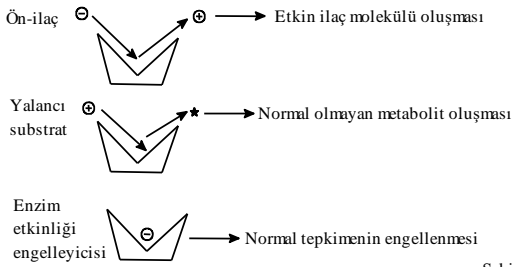
- Düz karda kasılma,
- Kalp kasının kasılma gücünde artma,
- Hormon salıverilmesi,
- NM salıverilmesi,
- Dış salgı bezlerinin salgı yapması gibi
- DAG-PKC etkileşmesi
 - Düz kasların kasılması/gevşemesi,
 - İç-salgı bezlerinin salgı yapması,
 - NM salıverilmesi/salıverilmesinin engellenmesi,
 - Yangı olayları,
 - İyon-kanallarının açılması/kapanması gibi
- **FLC/FLA2-araşidonik asit etkileşmesi:** Araşidonik asit şekillenmesi gibi
- **Tip 2 reseptörler (İyonotropik reseptörler).** Bu reseptörler aracılığında ilaçlar doğrudan etkilerini oluştururlar; doğrudan iyon kanalları ile kenetlenmiş veya kanal şeklinde yapılmış NM madde reseptörleridir. Reseptörlerden bazıları şunlardır.
 - Ak-nikotinik reseptörler (nAk-R); kas ve sinir tipi olarak 17-alt-tipi vardır.
 - Kas tipi: $(\alpha_1)_2\beta_1\delta\epsilon$ veya $(\alpha_1)_2\beta_1\delta\gamma$ gibi
 - Gangliyon tipi: $(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$ gibi
 - Sinir tipi: $(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$ ve diğerleri $(\alpha_7)_5$ gibi
 - Adenozin trifosfat reseptörleri (P2X-R)
 - γ -Aminobutirik asit reseptörleri ($GABA_A$ -R, $GABA_C$ -R alttıpleri)
 - Glisin reseptörleri (Gli-R)
 - Glutamat reseptörleri (Glu-R, N-metil-D-aspartat reseptörleri, NMDA-R)
 - İnhibitör glutamat reseptörleri (iGlu-R)
 - 5HT3 (serotonin) reseptörleri (5HT3-R veya S3-R alttipi)
 - Sigma reseptörleri (σ -R)
 - Tat reseptörleri (ekşi-tat, tuzlu-tat reseptörleri)
 - Vanilloid reseptörler (Kapsaisin reseptörler; VAN-R)
 - Ak-R, P2X-R, GABA-R, Glu-R, 5HT3-R, σ -R, G-proteini aracılığında da etkilenirler.
- **Tip 3 reseptörler (Reseptör tirozin kinazlar-RTK'lar):** Bu reseptörler hücre zarına bağlı tirozin kinazlar (TK'lar) ile doğrudan bağlantılıdır. Çok sayıda büyüme/gelişme faktörü (gelişme/büyüme düzenleyici hormonlar diye de bilinirler) reseptör tirozin kinazlar (RTK'lar) diye bilinen plazma zarı reseptörleri aracılığında etkilerini oluştururlar.
 - Beyin-kaynaklı nörotrofik faktör-RTK (BDNF-RTK)
 - Değişim gelişme faktörü β reseptörü (TGF- β -R'ler; I, II- TGF- β -RS/TK'lar, III-proteoglikan)
 - Damar endotel gelişme faktörü-RTK (VEGF-RTK)
 - Epidermal gelişme faktörü-RTK (EGF-RTK)
 - Fibroblast gelişme faktörü-RTK (FGF-RTK)
 - İnsülin reseptör tirozin kinaz (INS-RTK)
 - İnsülin gelişme faktörü-RTK (IGF-RTK)
 - İnsülin-benzeri gelişme faktörü-1 (IGF-1-RTK)
 - İnsülin-benzeri gelişme faktörü-2 (IGF-2-RTK)
 - İnterferon- γ -reseptör (INF- γ -R)
 - İnterlökin-1 β reseptör (IL-1 β -R)
 - İnterlökin-8-reseptör (IL-8-R)
 - Kollajen reseptör (COLL-R)
 - Leptin reseptör (LEP-R)
 - Prolaktin (PL)
 - Sinir gelişme faktörü-RTK (NGF-RTK)
 - Trombosit-kaynaklı gelişme faktörü-RTK (PDGF-RTK)
 - Tümör nekrozan faktör- α -RTK (TNF- α -RTK)
- **Tip 4 reseptörler:** Steroid-yapılı ve steroid-yapılı olmayan madde reseptörleridir.
 - Steroid madde reseptörleri
 - Androjen reseptörleri (AND-R; testosteron, 5 α -dihidrotestosteron, DHT)
 - Böcek gelişme hormonu reseptörleri (ECDY-R; β -ekdison)
 - Glukokortikoid reseptörler (CORT-R; kortizol, kortizon gibi)
 - Mineralokortikoid reseptörleri (ALDO-R; aldosteron)

- Östrojen reseptörleri (EST-R; östradiol gibi)
- Progesteron reseptörleri (PROG-R; progesteron gibi)
- Steroid-yapıda olmayan madde reseptörleri
 - Aril hidrokarbon reseptörleri (AhR; dioksin gibi)
 - Peroksizom çoğaltıcı-etkinleşmiş reseptörler (PPA-R; doymamış yağ asitleri)
 - Retinoik asit reseptörleri (RA-R; retinoik asit)
 - Tiroid hormon reseptörleri (THY-R; triiodothyronin-T3, tetraiodothyronin-T4 gibi)
 - Vitamin D reseptörleri (VİTD-R; 1,25-dihidroksivitamin D2, D3 gibi)

3. Enzim Etkinliğinin Değiştirilmesi

Enzim etkinliğinin önlenmesi

İlaçlardan bazıları canlıda veya bakteri ve parazitlerde biyokimyasal olayları gerçekleştiren enzimleri engelleyerek bu olayların hızını değiştirirler veya tümüyle önlerler



Şekil 4.1.3

- Asetilkolin esteraz (Ake): Neostigmin, fizostigmin, pridostigmin, OF'lu maddeler gibi.
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE, Kininaz-II): Kaptopril, enalapril gibi.
- Fosfodiesteraz (FDE'lar, FDE3, 4, 5 gibi): Diprodamol, kafein, papaverin, sildenafil, tadalafil gibi.
- Ksantin oksidaz: Allopurinol gibi.
- Monoamin oksidaz (MAO): Deprenil (MAO-B), klorjilin (MAO-A) gibi.
- Prostaglandin sentetaz (PG sentetaz "PGS", Siklooksijenaz, COX): Aspirin vb ilaçlar.
- Lipoksijenazlar (5-LOX, 12-LOX gibi): Benoksaprofen, meklofenamat gibi.
- Vitamin K epoksit redüktaz: Varfarin vb ilaçlar (koumadin gibi).
- Dihidrofolat redüktaz: Metotreksat, trimetoprim gibi.
- Dihidropteroat sentetaz: Sülfonamidler gibi.
- DNA jiraz: Enrofloksasin vb kinolon antibiyotikler.
- Fumarat redüktaz: Albendazol vb benzimidazol antelmintikler.
- Peptidil transferaz: Kloramfenikol gibi fenikol antibiyotikler gibi.
- Transpeptidaz: Penisilinler, sefalosporinler gibi.

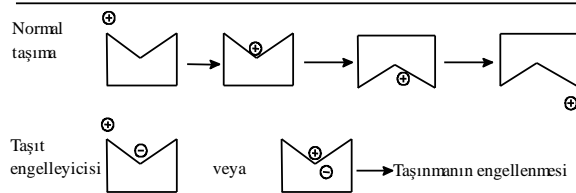
Enzim etkinliğinin artırılması

Bazı ilaçlar veya zehirler bazı enzimlerin etkinliğini artırarak etkiler.

- Adenilat siklaz: Hint yağı, dokusat, forskolin gibi: Hücre dışına klor geçişinde artış.
- Gas: Kolera toksini: Klor geçişinde artış.

4. Taşıma sistemleri

- Sinir uçlarında NM'lerin geri alınması,
- Böbrek tübüllerinden çok sayıda maddenin salgılanması veya geri emilmesi,
- Uyarılabilir hücre zarlarının iki yüzü arasındaki iyon dengesinin sürdürülmesi,
- Mide asitinin salgılanması,
- Sindirim kanalından pekçok maddenin emilmesinde önemli görev yaparlar.



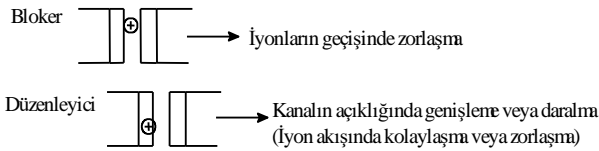
Yanlış substrat → Doğal olmayan bileşikte birikme

Şekil 4.1.4

- Kalp glikozidleri: Kalp ve çizgili kaslar (Na,K-ATPaz)
 - Na/Ca-TR
- Kokain, trisiklik antidepresanlar (Na,K-ATPaz: Adrenerjik sinir uçları)
- Rezerpin vb maddeler (Mg-ATPaz: Adrenerjik sinir uçlarındaki veziküller)
- Furosemid vb: Böbrekte klor taşıt sistemi (Na,K,2Cl)
- Tiyosiyanat vb. İyodun tiroid bezine girişi
- Hemikolinium: Kolinerjik sinirlerde kolin taşıma sistemi
- Probenesid: Böbrek tubüllerinde organik asit taşıyıcı
- Omeprazol: Mide mukozasında asit/proton pompası (H,K-ATPaz)
- DDT ve Sentetik piretroidler: Ca,Mg-ATPaz, Ca-ATPaz (Ca-, Ca,Mg-pompası)
- BHC ve siklodien bileşikler: Na,K-ATPaz, Ca,Mg-ATPaz (Na,K-, Ca,Mg-pompası)

5. İyon kanalları

- Uyarılabilir hücrelerin görevlerini sürdürebilmeleri (uyarı-uyarının sonlanması), hücre zarının iki tarafında belli yoğunlukta bulunan Na, K, Ca, Cl gibi iyonların, geçirgenlik durumuna göre, zarın iki yüzü arasında gidip-gelmeleriyle mümkün olabilmektedir.
- Bu iyonların; kendilerine özel ve protein yapılı çeşitli altbirimlerden yapılmış kanalları serbestçe veya gerilime bağımlı (Voltaj-bağımlı; V-bağımlı) kanalları geçtikleri kabul edilir.
- Na-kanalları (Gerilime-bağımlı Na-kanalları; V-Na-kanalları): Yerel anestetikler, tetrodotoksin, saksitoksin, akrep zehir, veratrin, piretroidler gibi
- Ca-kanalları (Gerilime-bağımlı Ca-kanalları; V-Ca-kanalları): Verapamil, nifedipin gibi
- Ca-kanalları (Liganda-bağımlı Ca-kanalları, R-Ca-kanalları): Kafein, ryanodin (diterpenoid alkaloid metaboliti)
- CL-kanalları (CIC): Glisin, barbitüratlar, striknin
- K-kanalları (Gerilime-bağımlı K-kanalları; V-K-kanalları): Klorpromazin, amitriptilin
- ATP-duyarlı K-kanalları (ATP-K-kanalları, K_{ATP} -kanalları, ligandla-yönetilen K-kanalları): Bloke edenler (gliklazid, glimpirid, glipizid; kafein, spartein gibi), uyarıcılar (etilgallat, metilgallat gibi)



Şekil 4.1.5

6. Kelasyon

- Metal iyonlarının organik maddelerle halka oluşturarak bağlanmasıdır; metalle halka yapan gruba **ligand** adı verilir.
- Metalik bileşikler-ligand
- As + Lipoik asit = As-Lipoik asit bileşiği.
 - Birçok enzim/proteinin engellenmesi

7. Vücutta bir maddenin salıverilmesine yol açma

- Tiramin, amfetamin, kısmen efedrin adrenerjik sinir uçlarından NA depolarının boşalması.
- Amfetamin, metilamfetamin, 3,4-metilendioksümetamfetamin (MDMA, Ecstasy), metilfenidat gibi maddeler sinir uçlarından dopamin ve 5HT salıverilmesi
- Avermektinler parazitlerde GABAerjik sinir uçlarından GABA'nın salıverilmesi.
- Atropin, kürar, kodein gibi alkaloidler, polimiksin antibiyotikler, bazı proteinler (protamin gibi), bazı polimer bileşikler (dekstran gibi), hayvan zehirleri ve bazı ilaçlar (kinuronyum, amikarbalid gibi) mast hücrelerini etkileyerek histamin ve diğer bazı etkin maddelerin (heparin, kallikrein gibi) salıverilmesi/birçok istenmeyen etkinin ortaya çıkması.

Reseptörlerin (enzimler, iyon kanalları, taşıma sistemleri de dahil) etkilenmesi, reseptör sonrası olaylar

İlaçların etkisinde; hedef yapılar ve başlıca etkileyen maddeler aşağıdaki gibidir.

Vücuttaki bazı reseptör tipleri ve alttipleri, enzimler, taşıt proteinleri ve iyon kanalları.

Hedef yapılar		Etkileyen maddeler		
Reseptör	Alt tipi	Nöromedyatör	Agonist	Antagonist
Adrenerjik	α 1A-R	NA-adrenalin	Metoksamin	Prazosin
	α 2A-R	NA-adrenalin	Ksilazin, detomidin	Yohimbin
	β 1A-R	NA-adrenalin	İzoprenalin, dobutamin	Propranolol
	β 2A-R	Adrenalin	Klenbuterol, salbutamol	Propranolol, butoksamin
Kolinerjik	mAk-R	Ak	Karbamilkolin, arekolin	Atropin
	nAk-R	Ak	Karbamilkolin Nikotin	Kürar Hekezametonium
Histaminerjik	H1-R	Histamin	2-Metilhistamin Betahistin	Mepiramin Difenhidramin
	H2-R	Histamin	4-Metilhistamin Betazol, Dimaprit	Simetidin Ranitidin
Opiyaterjik	Mü (μ)-R	Beta-endorfin Met-enkefalin	Morfin, petidin Etorfin	Nalokson
	Kappa (κ)-R	Dinorfin	Buprenorfin, etorfin	Nalokson
	Sigma (σ)-R	?	Pentazosin, nalorfin	-
	Delta (δ)-R	Met-enkefalin Lö-enkefalin	Etorfin	Nalokson
GABAerjik	GABA _A -R	GABA	Muscimol, diazepam	Pikrotoksin, bikukulin
	GABA _B -R	GABA	Baklofen	Pikrotoksin, bikukulin
İyon kanalları			Blokörler	Düzenleyiciler
Gerilime-bağımlı Na-kanalları (V-Na-kanalları)			Yerel anesteziçiler	Veratridin
Böbrek tübüllerindeki Na-kanalları			Amilorid	Aldosteron
Gerilime-bağımlı Ca-kanalları			İki değerli mineraller (Cd gibi)	Dihidropridinler (verapamil gibi)
Gerilime-bağımlı K-kanalları			4-Aminopridin	
ATP'ye-bağımlı K-kanalları			ATP, kafein, spartein	Etilgallat, metilgallat, sülfonilüre türevleri
GABA'ya-bağımlı Cl-kanalları			Pikrotoksin	Benzodiazepinler
Glisine-bağımlı Cl-kanalları			Striknin	Glisin, barbitüratlar
Glutamata-bağımlı iyon kanalları			Ketamin, dizosiplin	Glisin
Enzimler			Etkinlik engelleyicileri	Yanlış substratlar
AkE			Neostigmin, OF bileşikler	
Anjiyotensin dönüştürücü enzim			Kaptopril, enalapril gibi	
Dihidrofolat redüktaz			Trimetoprim, metotreksat	
DOPA dekarboksilaz				Metildopa
DNA polimeraz			Sitarabin	Starabin
Ksantin oksidaz			Allopurinol	
Kolin asetiltransferaz				Hemikolinium
MAO-A			Klorjilin, iproniazid	
MAO-B			Rasağilin, selegilin	
Pıhtılaşma faktörleri			Heparin	
Siklooksijenaz			Aspirin	
Viral DNA polimeraz			Vidarabin	Asiklovir (Asiklo-GTP)
Vitamin K epoksid redüktaz			Kumarin ve türevleri	
Viral timidin kinaz				Zidovudin
Bakteriyel dihidropteroat sentetaz			Sülfonamidler	
Bakteriyel beta-laktamazlar			Penisilinler, sefalosporinler	
Taşıt proteinler			Taşıma engelleyicileri	Yanlış substratlar
Amin pompası; sinir ucuna NA alınması, Na,K-ATPaz			Amitriptilin, kokain	Metildopa
Amin pompası; veziküllere NA alınması, Mg-ATPaz			Rezerpin	
Böbrek tübüllerinde organik asit taşıyıcı			Probenesid	

Reseptör tipi	G-protein	AS	GS	İyon kanalı	İkinci haberci
α 1A-R				Ca-kanalı	FLC
α 2A-R	Gi	+	+	K-kanalı Ca-kanalı	
β A-R	Gs	+			
AT1					DAG, İP3
BH	Gs	+			
FSH, LH	Gs	+			
GABAA-R, GABAC-R				Cl-kanalı	
GABAB-R	Gi			Ca-kanalı K-kanalı	
Gli-R				Cl-kanalı	
GnSH					İP3
5-HT1A-R	Gs	+		Ca-kanalları	DAG
H1-R	Gi, Gs	+	+		DAG, İP3
H2-R	Gs	+			
KTH	Gs	+			
mAk-R	G		+	K-kanalı ¹	
M2-R	Gi, Gs	+	+	Ca-kanalı ²	
M1-, M3-R					DAG, İP3
M2-R	Gi, Gs	+	+	Na-kanalı ²	
nAk-R				Na-kanalı K-kanalı	
Ox-R	Gs	+			IP3
O-R	Gs	+			
Peptidler	Gs, Gi	+	+		DAG, İP3
PGI	Gs	+			
TxA2					DAG, İP3
V2-R	Gs	+			DAG, İP3

1. Duruma göre açılma (kalp kası, düz kas) veya kapanma (sinirler).

2. Kalp kasında Na- ve yavaş-Ca-kanalları.

AT. Anjiyotensin

Gli. Glisin

H. Histamin

O. Opioid

Ox. Oksitosin

PGI. Prostaglandin I

5HT. 5-hidroksitriptamin

TxA. Tromboksan A

V. Vazopressin.

İLAÇLAR ARASINDA ETKİLEŞME

1. Farmasötik etkileşmeler
2. Farmakodinamik etkileşmeler
3. Farmakokinetik etkileşmeler

Farmasötik etkileşmeler (ilaçlar arasında geçimsizlik)

- **Fiziksel geçimsizlik**
- **Kimyasal geçimsizlik**
 - Yükseltgenme
 - İndirgenme
 - Terkip değişikliğine uğrama
 - Yeni bileşikler şekillenme

Farmakodinamik etkileşmeler

Aynı yönde etkileşmeler

İlave etki (Aditif etki)

- Aynı etki çeşidini meydana getiren iki ilacın, belli doz oranlarında bir araya getirildiklerinde oluşturacakları toplam etkinin bu maddelerin tek başlarına aynı dozlarda yol açtıkları etkilerin cebirsel toplamına eşit olması halidir.
- Bu durum şu şekilde açıklanabilir:

- Herhangi bir A-ilacının belli bir dozu (a dozu) belli şiddette bir etki yapıyor,
- Aynı yönde etki oluşturan B-ilacının yine belli miktarının (b dozu) yaptığı etki de buna eşitse,
- Bu ilaçların a- ve b-dozlarının birlikte verilmesiyle elde edilen toplam etki;
 - A-ilacının 2a,
 - B-ilacının da 2b dozunda verilmesiyle ulaşılan etkiye eşit olmaktadır.

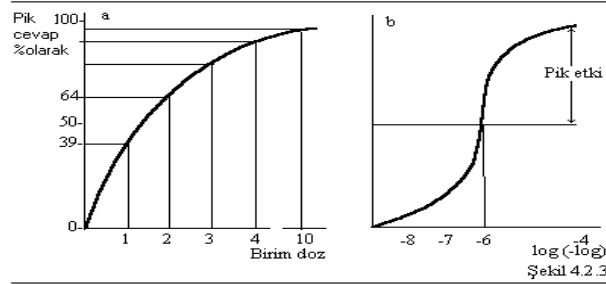
İki ilaç arasında aşağıdaki terkipler yazılabilir

$$1/2a+1/2b=1$$

$$3/4a+1/4b=1$$

$$1/4a+3/4b=1$$

- Normal doz etkinin %39'unu
- 2 katı doz %64'ünü (1.6 katı)
- 4 katı doz %90'ını (2.3 katı) oluşturur



Etki: >1.6 katı ise aynı yönde
<1.6 ise aksi yönde

Etki güçlenmesi (Sinerjistik etki)

İki ilacın toplam etki gücü kendi etkilerinden fazladır.

- MAO'ı engelleyen ilaçlar tiramin, efedrin vb feniletilaminlerin etki güçlerini artırır.
- Sülfonamid-trimetoprim, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulonik asit arasında sinerjistik etkileşme görülür.
 - Şöyle ki, *E.coli* için sülfametoksazolun EKEY'u 3 µg/ml ve trimetopriminki 0.3 µg/ml iken,
 - Birlikte kullanılmaları halinde bu değer sırasıyla 1 µg/ml ve 0.05 µg/ml olmaktadır.

Aksi yönde etkileşmeler

Fizyolojik etki zıtlığı

- İki ilaç da etkin
- **Aynı** reseptör-mekanizma aracılık eder
- Damar daraltıcılar-damar genişleticiler; adrenalin-asetilkolin gibi
- Kan basıncını yükselticiler-düşürücüler; adrenalin-sodyum nitroprusid gibi

Farmakolojik etki zıtlığı

- İlaçlardan birisi etkin, diğerinin intrinik etkinliği yok
- **Aynı** reseptör-mekanizma aracılık eder
- Yarışmalı
 - Agonist-antagonist arasında yarışma var
 - İlaç-reseptör etkileşmesi dönüşümlü
 - Morfin-nalokson
 - Sülfonamidler-PABA
 - Muskarin-atropin
 - Varfarin-vitamin K
 - Histamin-antihistaminikler gibi
- Yarışmasız
 - Agonist-antagonist arasında yarışma yok
 - İlaç-reseptör etkileşmesi dönüşümsüz (k_2 çok yavaş)
 - nAk-R-sülsinilkolin

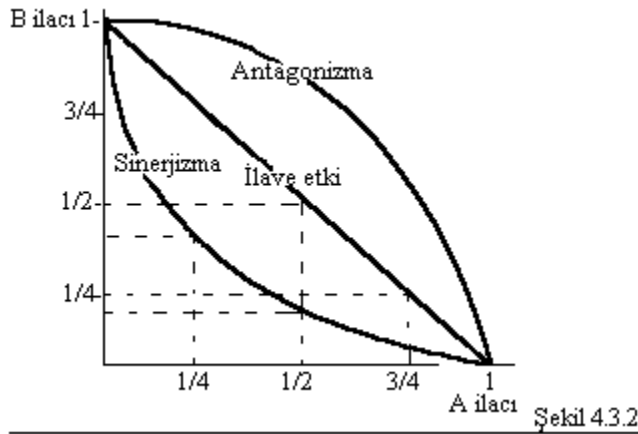
- AkE-organik fosforlu maddeler
- α AR-fenoksibenzamin
- Aspirin-siklooksijenaz

Kimyasal etki zıtlığı

Antidot: Dimerkaprol-As
EDTA-kurşun
Deferroksamin-Fe gibi

İlaçlar arasında etkileşme türünün belirlenmesi

A ve B ilacının çeşitli oranlarda bir araya getirilmesi



İlave etki: Eğri doğru şeklinde

Etki güçlenmesi: Eğri içbükey halde

Aksi yönde etkileşme: Eğri dışbükey halde

Farmakokinetik etkileşmeler

Emilme

- Mide-bağırsak hareketleri
 - Hareketlerin artması
 - Hareketlerin azalması
 - Boşalma süresinin kısalması veya uzaması
- Mide-bağırsak içeriğinin pH'sı
 - Düşük pH-organik asidik veya bazik madde
 - Yüksek pH-organik asidik veya bazik madde
- Sindirim kanalında taşıma sistemleri
 - Fenitoin-folik asit
 - Neomisin-tiamin, glikoz, demir, kobalamin emilmesinin bozulması
- Bakteri topluluğunun etkilenmesi
 - Antibiyotikler-süperenfeksiyon
 - Antibiyotikler-vitamin K ve B sentezi azalması
 - Antibiyotikler-gebelik önleyici madde kullananlarda gebelik sıklığında artış
- Fiziko-kimyasal tepkimeler
 - Magnezyum trisilikat; demir, digoksin, fenotiazinler, benzodiazapinleri bağlar.
 - Alüminyum hidroksit; digoksin, propranolol, tetrasiklinler, klopromazin, sülfadiazini bağlar.
 - Kalsiyum; tetrasiklinleri bağlar.
 - Kaloin; linkomisini bağlar.
 - İki ve üç değerli mineraller kinolonları bağlar ve emilmelerini genellikle azaltır.
- Yemleme
 - Açlık-tokluk (yemlemeden 1.5 saat önce, 2-3 saat sonra)

Dağılım

- Plazma proteinlerine bağlanma; albumine >%95 bağlanan kumarin vb ilaçlar ile aspirin vb ilaçlar arasındaki etkileşme

- Vücut sıvılarının hacmi ve pH'sı

BT

- **Enzim etkinliğinde artış**
 1. PAH tipi (3-Metilkolantren vb) maddeler CYP1A1; hidrokarbonlar (TCCD, benzo-a-piren gibi) CYP1A2
 2. Fenobarbital vb etkili maddeler genellikle CYP2B
 3. İsoniazid, alkol vb maddeler CYP2E
 4. Steroid vb maddeler CYP3A
 5. Klofibrik asit vb maddeler de CYP4A ailesindeki enzimlerin etkinliğinde artışa sebep olurlarMadde örnekleri: Fenobarbital, PAH'lar, dioksin, fenitoin, izoniazid, steroid, klofibrik asit gibi
- **Enzim etkinliğinde azalma**
 - Simetidin, kloramfenikol, aspirin gibi
 - Azalma 2-3 hafta sürer

Atılma

- Taşıt sistemleri (Asidik, bazik ilaçlar için)
- Vücut sıvılarının pH'sı
- İdrar pH'sının değiştirilmesi
 - Organik asit maddeler: İdrarın asitleştirilmesi ile atılmaları artar
 - Organik bazik maddeler: İdrarın alkalileştirilmesi ile atılmaları artar