

İLAÇLARIN ETKİ ŞEKİLLERİ



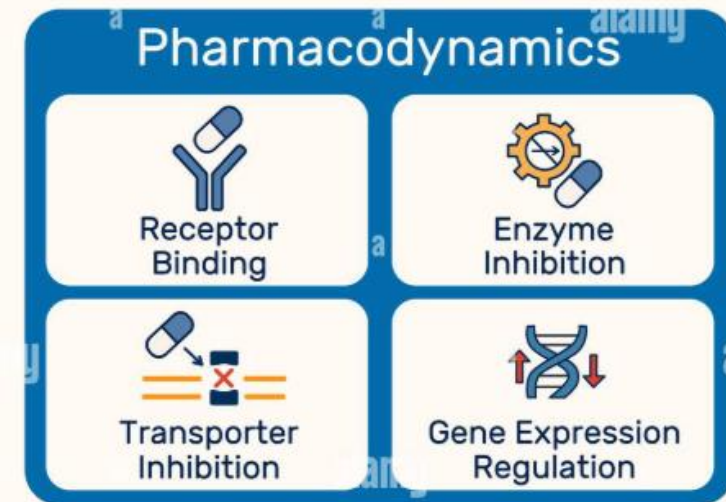
Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Farmakodinami

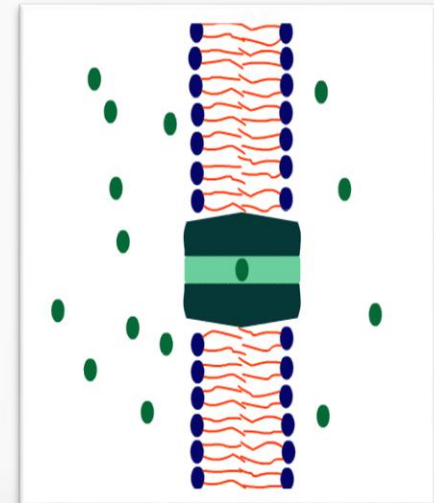
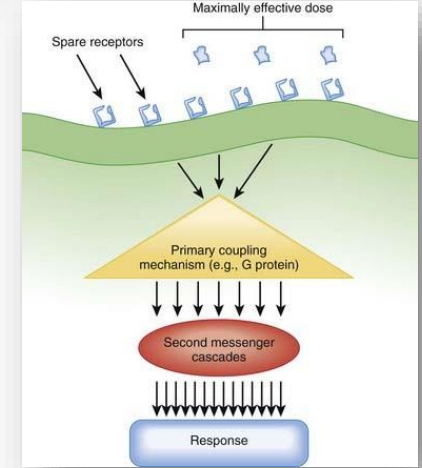
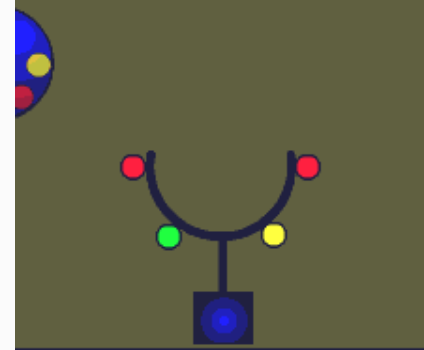
- İlaçların etki şekilleri
- İlaçlar arasındaki etkileşme
- İlaçların etkisini değiştiren faktörler
- İlaçları istenmeyen etkileri

Mechanisms of Drug Action



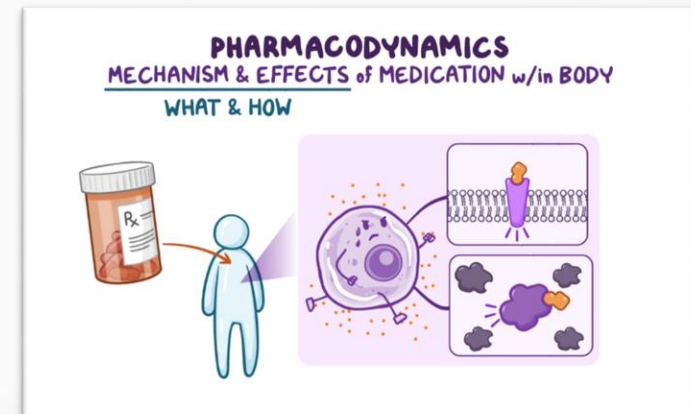
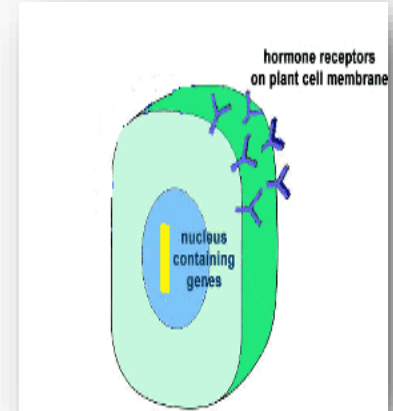
İlaçların etki şekilleri

- Hedef noktalar
- Enzim-enzim parçası
- Antimetabolit
- Reseptör
- İyon kanalları
- Taşıt proteinler



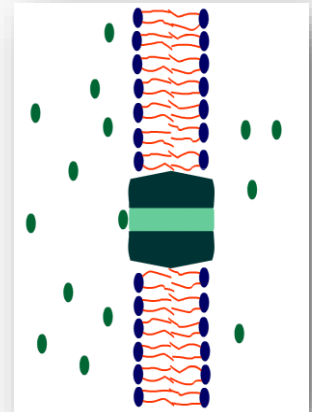
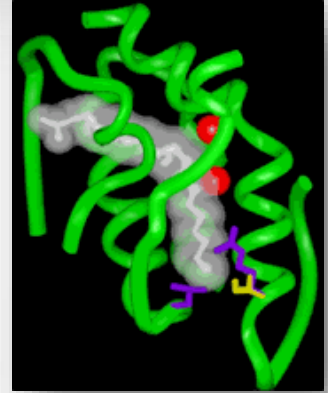
İlaç etkisine aracılık eden mekanizmalar

- Fiziksel kimyasal etki
 - Uçucu sıvı/gaz anestezikler, Ozmotik işeticiler, Tuzlu sürgütler
- Enzim etkinliğinin deęiřmesi
 - Enzim etkinliğinin önlenmesi
 - Neostigmin,fizostigmin-AkE
 - Teofilin,papaverin-fosfodiesteraz
 - Aspirin,indometazin-PG sentetaz
 - Beta-laktamlar – transpeptidaz
 - Benzimidazoller – fumarat redüktaz
 - Enzim etkinliğinin artırılması
 - AS ve GS için
- Enzimle etkileşme
 - Vitamin D
- Yalancı substrat
 - Metildopa



İlaç etkisine aracılık eden mekanizmalar

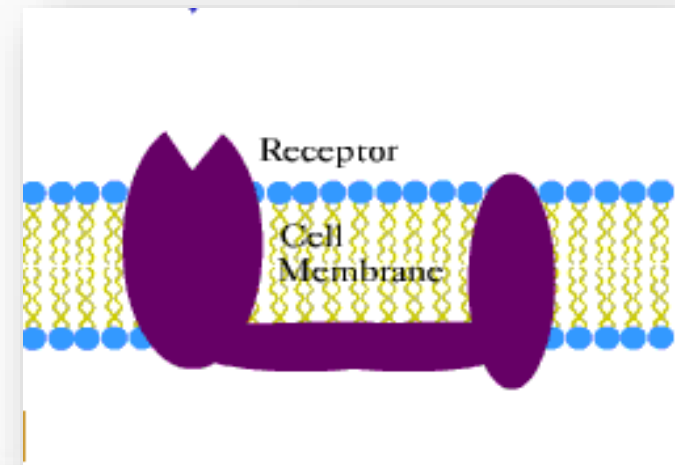
- Taşıma sistemleri
 - Etkin taşıma – Yüklü ilaçlar için
 - Na-K-ATPaz; Mg,Na,K-ATPaz
- İyon kanalları
 - Sodyum, potasyum, kalsiyum, klor
 - Yerel anestezikler, tetrodoksin, saksitoksin, akrep zehiri
 - Na kanalları
- Diğerleri
 - Şelasyon yapma (arsenik-lipoik asit)
 - Bir maddenin salıverilmesine yol açma



Reseptör

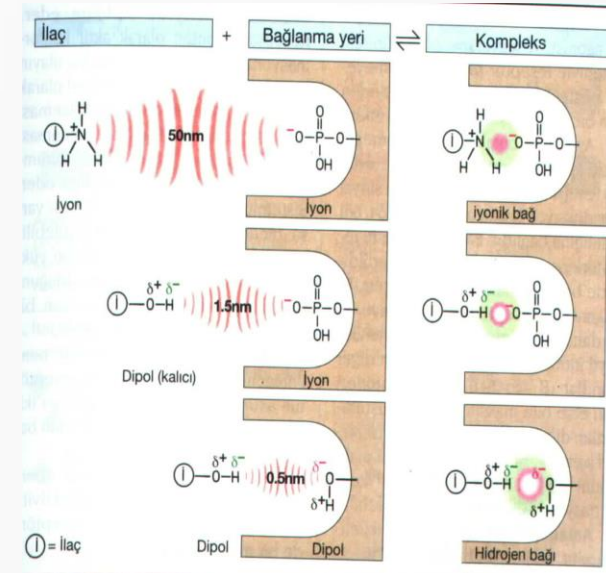
Reseptör (alıcı)

- Reseptör molekülü
 - Stoplazma zarının dış yüzeyinde (aminler, katekolaminler, peptidler...)
 - Stoplazma içinde (steroidler, vit D)
 - Çekirdekte (tiroksin)
- Kimyasal enerjiyi biyolojik enerjiye
- Etki katlanarak artar
- Sessiz reseptör (plazma proteinleri ...)
- Reseptör sayısında değişimler
 - Agonist, antagonist



İlaç – reseptör bağları

- Van der Waals
 - Yakın temas sonucu dipoller ile
 - 0.2-3 Kkal/mol enerji gerekir
- Hidrojen
 - Hidrojen ile elektronegatif grup arasında
 - 1.5-7.5 Kkal/mol enerji gerekir
- İyonik
 - Zıt elektrik yüklü iki grup arasında
 - 5 Kkal/mol enerji gerekir
- Kovalent
 - Elektron çiftleri paylaşımı
 - 20 - 200 Kkal/mol enerji gerekir



İlaç reseptör etkileşmesi teorileri

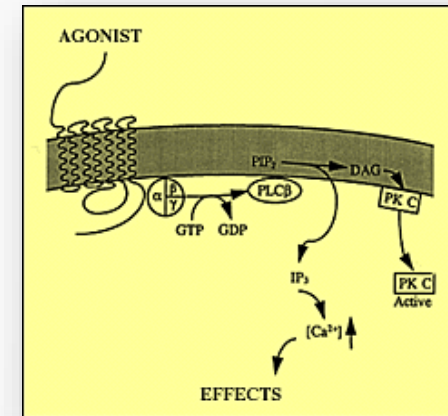
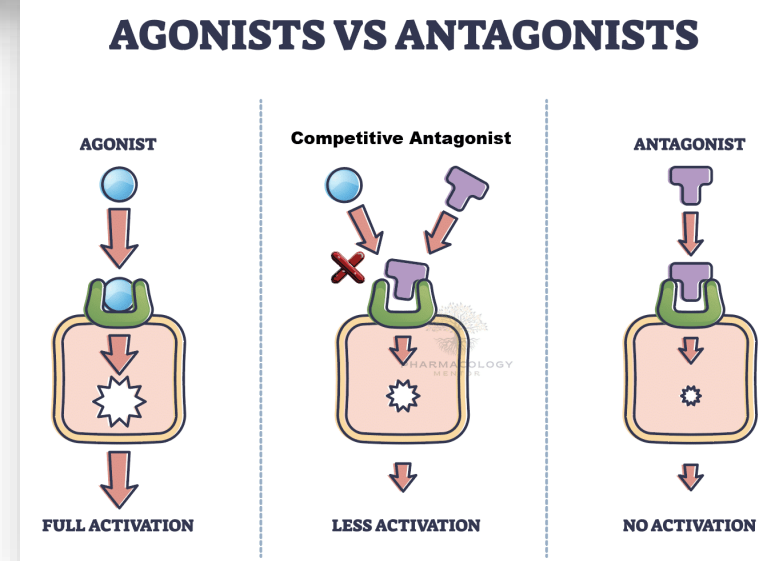
- Reseptör işgali teorisi
 - $I + R \longrightarrow I-R \longrightarrow \text{etki}$
 - Etki işgal edilen reseptör miktarı ile doğru orantılı
- Değişik reseptör işgali teorisi
 - İntrinsik etkinlik – alfa değeri
 - Agonist- parsiyel agonist- antagonist
- Biyolojik uyarı (Stephenson) teorisi
 - Efikasite değeri (e)
 - $u = e \cdot R$
 - Agonist- parsiyel agonist- antagonist- yedek reseptör

İlaç reseptör etkileşmesi teorileri

- Hız teorisi (Paton'un hız teorisi)
 - k_2 önemli (çözünme hız sabitesi)
 - Agonist- parsiyel agonist- antagonist
- Allosterik etkileşme teorisi
 - Linkomisin, eritromisin, kloramfenikol
- Hareketli reseptör teorisi
 - Reseptör-düzenleyici alt birim-enzim/iyon kanalı
 - Agonist-reseptör birleşmesi
 - Antagonist-reseptör birleşmesi
- İki durum kalıbı

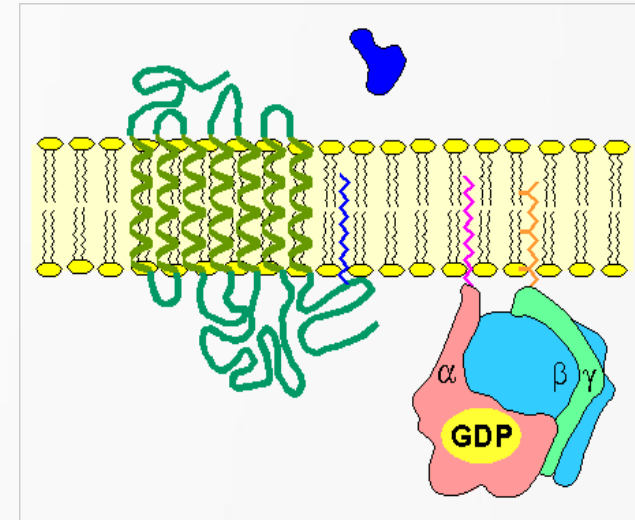
Agonist – Antagonist – Parsiyel Agonist

- Agonist
 - İlgı sabitesi
 - İntrinsik etkinlik
 - Efikasite değeri yüksek
 - Etki gücü
- Antagonist
 - Yarışmalı (atropin-naloksan),
 - Yarışmasız (süksinilkolin-dibenamin)
 - Dönüşümlü-dönüşümsüz
- Parsiyel agonist-antagonist
 - Dualist
 - Morfin – Nalorfin - Nalokson



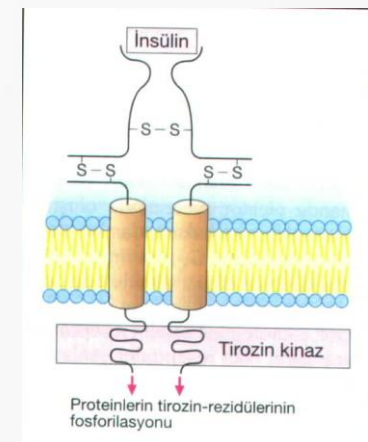
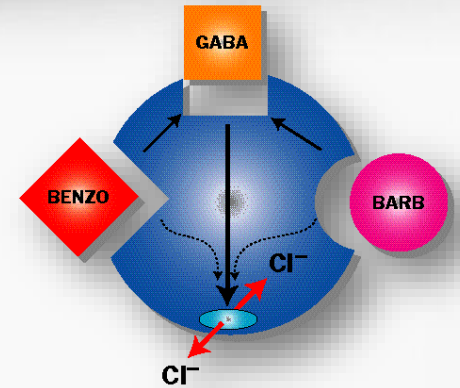
Reseptör tipine göre gelişen olaylar

- Tip I reseptörler ve olaylar
 - Peptid, glikopeptid hormon, nöromediyatör
 - Adrenerjik, muskarinik,-kolinerjik, nöropeptid
 - İkinci haberci
 - **G proteini**
 - Guanin (GTP, GDP)
 - Uyarıcı (Gs), Baskıcı (Gi)
 - α , β , γ alt birimleri
 - G proteini
 - Enzim sistemleri
 - İyon kanalları
 - Fosfolipaz-fosfotidilinozitol sistemi (FLC)
 - Diasilgliserol (DAG) - Kalmodulin



Reseptör tipine göre gelişen olaylar

- Tip II reseptörler
 - Ak-nikotinik;
 - Ak-Na,K ; GABA-Cl
- Tip III Reseptörler
 - Tirozin kinaz (insülin, gelişme faktörü, ...)
 - T ve B lenfositler, nöropeptid reseptörler
- Tip IV Reseptörler
 - Steroid hormonlar, vitamin D, tiroid hormonu
 - ilaç/Hormon – Reseptör mRNA
 - **Makrokortin, kalsiyum bağlayıcı protein**



İlaçlar arası etkileşme

- Farmasötik
- Farmakodinamik
- Farmakokinetik



Farmasötik etkileşme

- Fiziksel geçimsizlik
- Kimyasal geçimsizlik
 - Yükseltgenme
 - İndirgenme
 - Terkip değişikliğine uğrama
 - Yeni bileşik şekillenmesi



Farmakodinamik etkileşme

1. Aynı yönde (sinerjizma),
Aksi yönde (antagonizma)

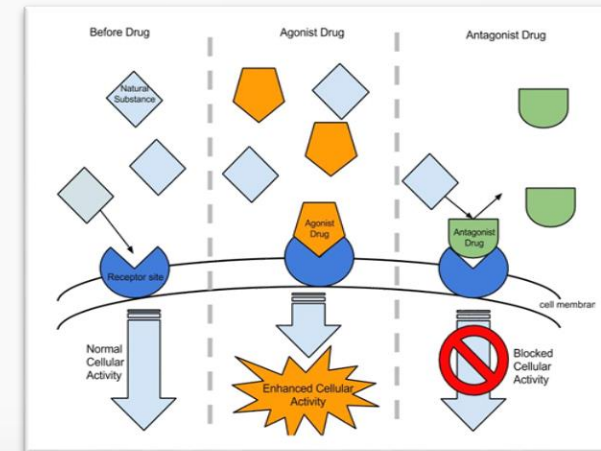
Sinerjizma

- İlave etki (aditif etki, summasyon)
 - Alkol, barbitüratlar, uyku ilaçları
 - Linkomisin, klindamisin - kürar
- Etki güçlenmesi (potensiyalizasyon)
 - Sülfonamidler – trimetoprim
 - Ampisilin – sulbaktam
 - Amoksisilin- klavulonik asit



Farmakodinamik etkileşme

- Antagonizma
 - Fizyolojik antagonizma
 - Alfa adrenerjik resp blokörleri – nitroprussid
 - MSS'ni uyarıcılar – baskılayanlar
 - Farmakolojik antagonizma
 - Yarışmalı (dönüşümlü)
 - Sülfonamidler – PABA; Vikamin K - dikumarol
 - Yarışmasız (dönüşümsüz) farmakolojik etki zıtlığı
 - Fenoksibenzamin ile Adrenalin-NA
 - Ak – OF'lu bileşikler
 - Kimyasal etki zıtlığı
 - Antidot
 - Birleşme tepkimeleri



Farmakokinetik etkileşme

Emilme, BT, dağılım ve atılma

Emilme düzeyinde etkileşmeler

- Mide-bağırsak hareketleri
 - Parasempatolitikler emilmeyi artırır (sıvı ilaçlarda)
- İçeriğin pH'sı
- Taşınma
 - Fenitoin-folik asit; neomisin-glikoz-tiamin-demir
- Bakteri topluluğunun etkilenmesi
 - Vitamin K-kumarin
 - Mikroflora – gebelik önleyiciler
- Fiziko-kimyasal tepkime
 - Süt-yoğurt, peynir – tetrasiklinler
- Besin bulunması



Farmakokinetik etkileşme

Dağılma düzeyinde etkileşme

- Dikumarol – aspirin;
- Fenitoin, aspirin – kumarin

BT düzeyinde etkileşmeler

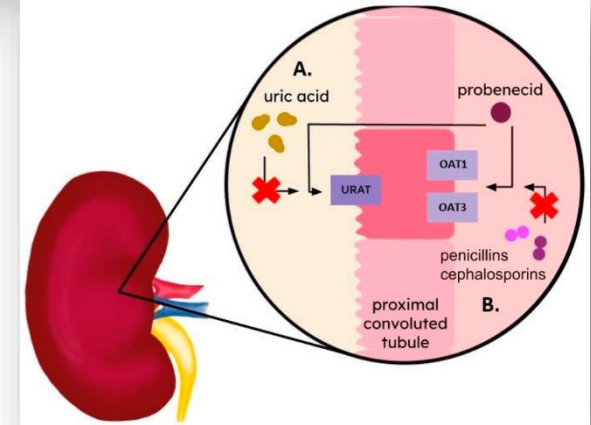
- Enzim etkinliğinin artması
 - Fenobarbital tipinde
 - PAH tipinde (3-metilkolantren)
 - Otoindüksiyon (alkol, barbitüratlar)
- Enzim etkinliğinin azalması
 - Kloramfenikol, simetidin, dikumarol, alkol
 - Kodein, fenitoin, aspirin, varfarin – etki artar



Farmakokinetik etkileşme

Atılma düzeyinde etkileşmeler

- Anyon – katyon taşıyıcıları
 - Penisilin – probenesid
 - Salisilik asit - probenesid
- Asitleştirme
 - Amonyum klorür, askorbik asit, metiyonin
- Bazikleştirme
 - Sodyum bikarbonat, sodyum laktat, asetazolamid



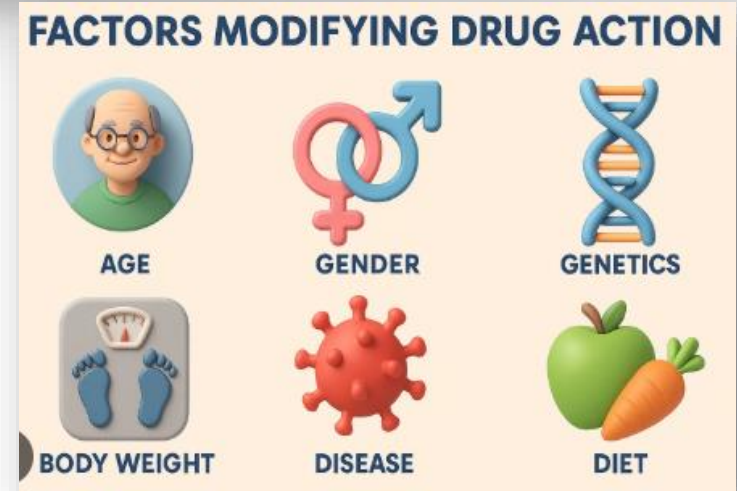
İlaç etkisini değiştiren faktörler

Maruz kalma ile ilgili

- Uygulama yolu
- İlaç verilif zamanı

İlaç ile ilgili

- Doz
 - Alkol – uyarıcı / baskılayıcı
 - Barbitüratlar – yatıştırıcı / uyku doğurucu
 - Levamisol – immun sistemi uyarıcı / antelmentik
- Farmasötik şekil / taşıt madde
 - Disintegrasyon / Dissolusyon
 - Mineral yağ / hayvansal yağ



İlaç etkisini değiştiren faktörler

- İlacın fiziki durumu
 - Partikül büyüklüğü
 - Kristal şekli
 - Stabil – metastabil - amorf
 - Solvasyon
 - Solvat - hidrat
- İzomer şekli
 - D- ya da L- şekli
 - Alfa, beta, sis, trans şekilleri
- Asit, baz, tuz şeklinde olması
 - Varfarin sodyum, sülfat, hidroklorür



İlaç etkisini değiştiren faktörler

Canlıya ait faktörler

- Tür

- Kürar, atropin, histamin, morfin, ada soęanı,
- Kedi-köpek; aspirin, fenoller, fenitoin,
- Geviřenlerde; tetrasiklinler, makrolidler,
- Atlarda; enrofloksasin, makrolidler, linkozamid
- Tavřanlarda; linkomisin

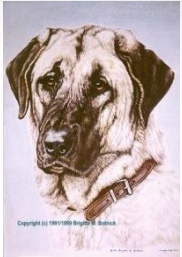
- Cinsiyet

- Erkeklik hormonları- ME sentezini artırır
- Diřilik hormonları – ME sentezini azaltır

- Vücut ağırlığı

- Aminoglikozidler hücre dışı sıvıda

- Kalıtım



İlaç etkisini değiştiren faktörler

- Yaş
 - ME etkinlięi
 - Sindirim sistemi emme yeteneęi
 - Böbrek fonksiyonları
- Irk
 - Collie – ivermektin
 - Şarole, brahman – OF
- Mizaç
 - Kloralhidrat
- Gebelik
 - Dağılım hacmi – plazma proteinlerine bağlanma
 - Teratojenik etkili ilaçlar (Benzimidazoller, tetrasiklinler)
- Hastalık hali
 - Kalp-sindirim sistemi; karaciğer ; böbrek



İlaç etkisini değiştiren faktörler

Dięer faktörler

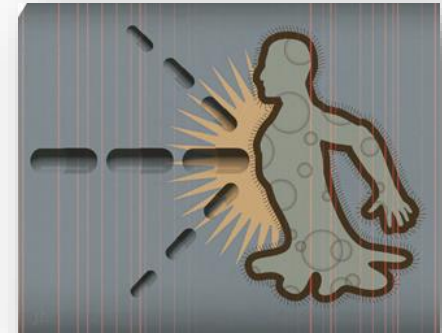
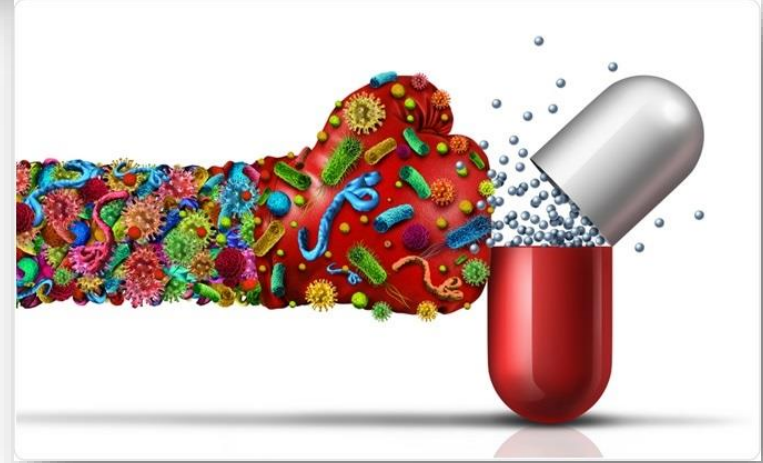
- Isı
 - Kolşisin, karbon tetraklorür, sitriknin, atropin
- Iřık
 - Radyasyon
- Yükseklik
 - Amfetamin, striknin, hegzobarbital
- Oksijen azlığı
 - İPT, digital, barbitüratlar
- Bazı fizyolojik durumlar
 - Oksitosin, ergot alkaloidleri
- Psikolojik durum
 - Plasebo



İlaca direnç ve bağımlılık

İlaca direnç (Tolerans)

- Direnç çeşitleri
 - Çapraz direnç
 - Bireysel direnç
 - Türe has direnç
- Direncin mekanizması
 - Farmakokinetik (biyokimyasal)
 - Farmakodinamik (hücresel)
- İlaçların doz aralıkları / sürekli kullanımı



İlaca direnç ve bağımlılık

- Direncin şiddeti
 - Orta şiddette; Şiddetli
- Taşıflaksi (akut direnç)
 - Kısa sürede direnç gelişmesi
 - Amfetamin, tiramin, efedrin
 - Nikotin, serotonin, vazopressin



İlaca direnç ve bağımlılık

İlaca bağımlılık

- Psişik bağımlılık
 - Kesilmesi durumunda yoksunluk belirtileri görülmez
 - İstenildiği zaman bırakılabilir
 - Sigara, kahve, çay
- Alışma (itiyat, habitasyon)
 - Psişik bağımlılık görülür
 - Huzursuzluk, sinirlilik



İlaca direnç ve bağımlılık

- Fiziksel bağımlılık
 - Nöro – hormonal denge
 - Yalancı denge
 - Yoksunluk belirtileri
- İptila (addiksiyon, toksikomani)
 - Ciddi ve dayanılmaz tepkiler
 - **Öfori**
 - İlaç suiistimali
 - Kronik zehirlenme (toksikomani)



İlaca direnç ve bağımlılık

Kötüye kullanılan maddelerin listesi

- Liste I (C-1)
 - Sağaltım amacıyla hiç kullanılmaz
 - Heroin, LSD, morfin, dihidromorfin
- Liste II (C-2)
 - Psişik-fiziksel bağımlılık
 - Sınıf A narkotikler, uyku doğurucular, afyon...
- Liste III (C-3)
 - Hafif-orta fiziksel ve yüksek psişik
 - Nalorfin, etil morfin, anabolikler, ...
- Liste IV (C-4)
 - Zayıf psişik-fiziksel bağımlılık
 - Barbital, fenobarbital, diazepam, ...
- Liste V (C-5)



İlaçların istenmeyen etkileri

Yararlı – Zararlı etki

- Zararlı etki
 - **Yan etki; Zehirli etki**
 - *Yalın zararlı etkileri*
 - *İlaç alerjisi*
 - *İdiyosinkratik tepkimeler*
- Yerel-sistemik etkiler
- Akut, subakut, kronik etkiler
- Dönüşümlü- dönüşümsüz etkiler



SIDE EFFECTS



İlaçların istenmeyen etkileri

Yalın zararlı etkiler

- Aşırı doz / abartılmış farmakolojik etki
- *Görevsel, biyokimyasal, yapısal, özel*
- Görevsel zararlı etkiler
 - Doz fazlalığı / hastanın duyarlılığı
 - Atropin –tükürük salgısı / ağız kuruluğu
- Biyokimyasal zararlı etkiler
 - Enzim, elektrolitik denge, kan şekeri,...
- Yapısal zararlı etkiler
 - Doku, hücrelerde şekil bozuklukları
 - Ara ürünler (epoksitler, O₂ radikallari)
 - Karaciğer, böbrek, sonra kemik iliği



İlaçların istenmeyen etkileri

- Özel zararlı etkiler
 - **Karsinojenik, mutajenik, teratojenik**
 - **Karsinojenik etki**
 - DNA'daki bozukluk sonucu hücrelerin yeterince farklılaşmadan kontrolsüz ve hızlı bir şekilde çoğalması
 - Grup 1; insanlar için karsinojenik
 - Grup 2; insanlar için muhtemel karsinojenik
 - Grup 3; insanlar için olası karsinojenik
 - Grup 4; İnsanlar için karsinojenik olmayan
 - **Mutajenik etki**
 - Mutasyon, genotoksik etki
 - Baz çiftlerin değişimi
 - Kromozom kırılması
 - Kromozomların oğul hücreler arasında eşit dağılmaması
 - Kalıp kayması
 - **Teratojenik etki**
 - Fötüs üzerindeki olumsuz etkiler
 - Talidomid, lityum, fenitoin, albendazol



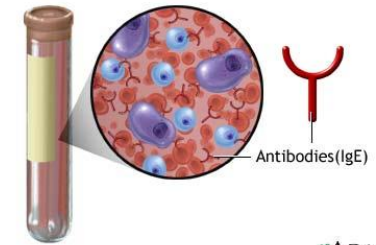
İlaçların istenmeyen etkileri

İlaç alerjisi

- Bir maddeye ikinci kez maruziyet sonucu
- İşlenmiş antijen, haptan, yarım antijen
- Önceden maruziyet varsa tepkime hızlı
- Doza bağlı değil
- Tip I tepkimeler (anaflaktik tepkimeler)
 - Hemen oluşur, aşırı duyarlılık tepkimeleri
 - IgE tipi antikorlar
- Tip II tepkimeler (antijene bağımlı)
 - IgG ve IgM antikorları
- Tip III tepkimeler (Arthus tepkimesi,, serum hastalığı)
 - IgG (kısmen IgM)
 - Yerel (Arthus tepkimesi)
 - Serum hastalığı
- Tip IV tepkimeler (hücre aracılı tepkime)
 - Gecikmiş tip aşırı duyarlılık
 - T –lenfositleri- makrofajlar



The blood test measures the levels of allergy antibody, or IgE, produced when your blood is mixed with a series of allergens in a laboratory



ADAM

İlaçların istenmeyen etkileri

İdiyosinkratik tepkimeler

- Genetik noksanlık – farklılık
- N-asetil transferaz – izoniazid
- UDP-glukronil transferaz – tiroid bezi yetmezliği



Alerjik olmayan tepkimeler

- Birinci zehirlilik / doz aşımı
- İkincil yan etkiler, metabolik değişiklikler

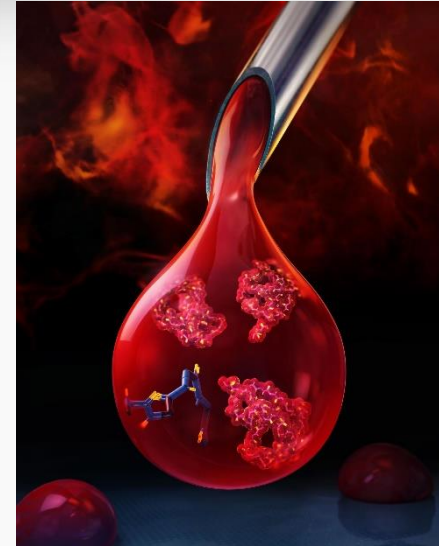
Deride ilaçla yol açılan tepkimeler

- Alopesi (siklofosfamid); vaskulit; renklenme (fenitoin); ürtiker (kurdeşen); makuler döküntüler; zehirli epidermal nekroz; eritema multiforme; Stevans –Johnson sendromu

İlaçların istenmeyen etkileri

Kanda ilaçla ilgili bozukluklar

- Aplastik anemi (pansitopeni)
 - İlacın dozuna bağlı; idiyosinkratik tepkime; ilaç-metaboliti
- Agranulositoz
 - Olgun hücrelerde azalma;
- Megaloblastik anemi
 - Alyuvar öncüsü madde; DNA sentezinin doğrudan/dolaylı etkilenmesi; fenitoin, primidon, ...
- Hemolitik anemi
 - Yükseltgeyici anemi; genetik noksanlık, ...
- Trombositopeni
 - Kanser tedavisindeki ilaçlar, amrinon



Sağlıklı Hayvan - Sağlıklı Gıda - Sağlıklı Toplum



Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi