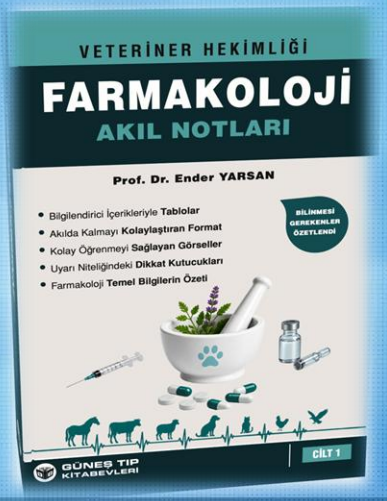
İLAÇLARIN ETKİ ŞEKİLLERİ



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

İlaçların etkileri

İlaçların organizma üzerindeki etkileri

- **Terapötik (Klinik) Etkiler**
- **Zararlı (İstenmeyen) Etkiler**
- **İdiyosenkratik Etkiler**
- **Farmakodinamik Etkiler**

Farmakodinamide temel kavramlar

- İlaç hedefi
- Reseptör
- Akseptör
- Ligand
- Afinite
- Efikasi
- Potens
- Seçicilik Özgünlük

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 değişmesi
  - Enzim etkinliğinin önlenmesi
  - Enzim etkinliğinin artırılması
- 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
- Diğerleri
  - Şelasyon yapma (arsenik-lipoik asit)
  - Bir maddenin salıverilmesine yol açma

Reseptör

Reseptör (alıcı)

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

İlaç – reseptör bağları

- Van der Waals
- Hidrojen
- İyonik
- Kovalent

İlaç reseptör etkileşmesi teorileri

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

Agonist – Antagonist – Parsiyel Agonist

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

Reseptör tipine göre gelişen olaylar

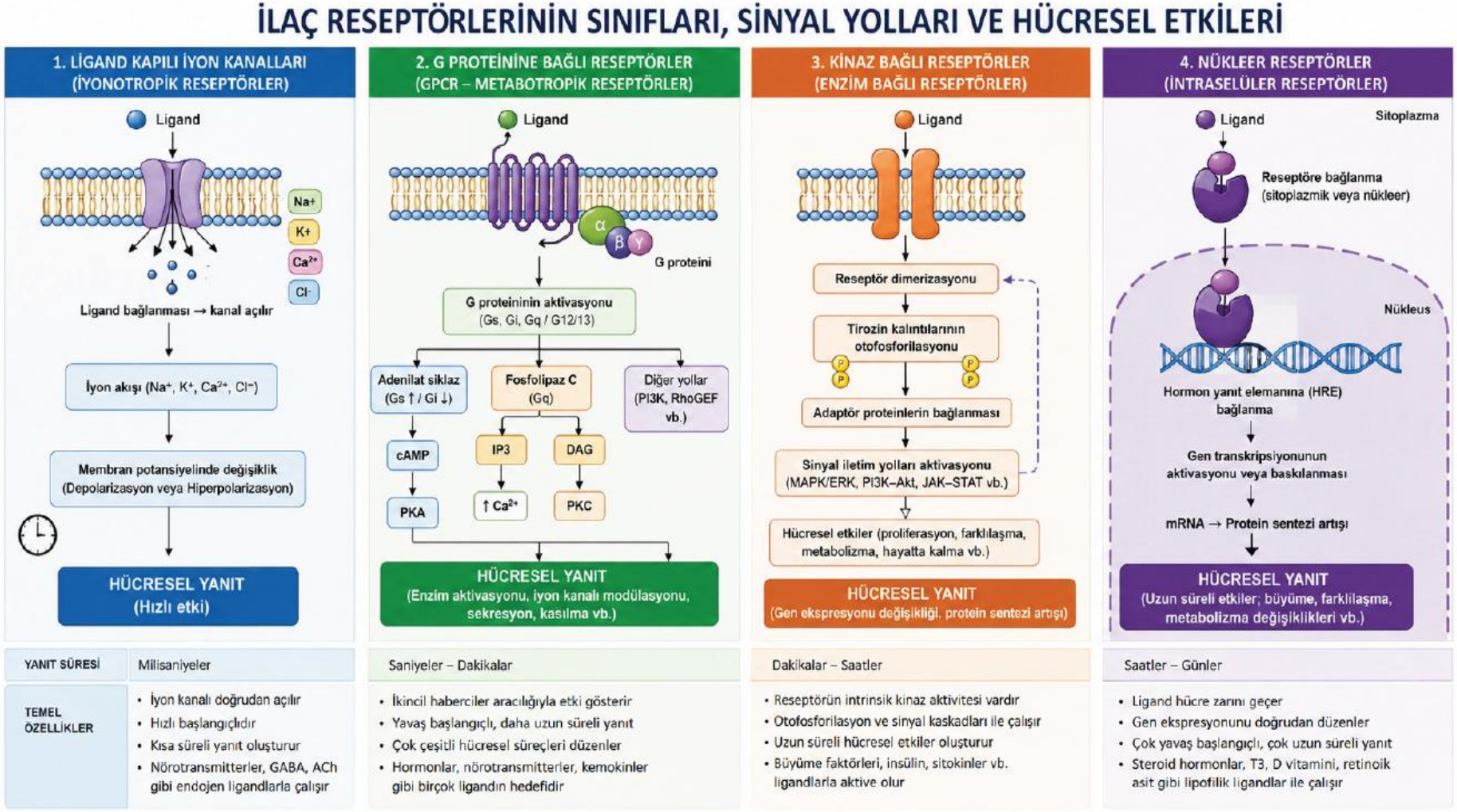
- Tip I reseptörler – *İyon kanalları*
  - Ak-nikotinik;
  - Ak-Na,K ; GABA-Cl
- Tip II reseptörler ve olaylar
  - Peptid, glikopeptid hormon, nöromediyatör
  - Adrenerjik, muskarinik,-kolinerjik, nöropeptid
  - İkinci haberci
  - **G proteini**
    - Guanin (GTP, GDP)
    - Uyarıcı (Gs), Baskıcı (Gi)
    - G proteini
      - Enzim sistemleri
      - İyon kanalları
    - Fosfolipaz-fosfotidilinozitol sistemi (FLC)
      - Diasilgliserol (DAG) - Kalmodulin

Reseptör tipine göre gelişen olaylar

- Tip III Reseptörler
  - Tirozin kinaz (insülin, gelişme faktörü, ...)
  - T ve B lenfositler, nöropeptid reseptörler

- Tip IV Reseptörler
  - Steroid hormonlar, vitamin D, tiroid hormonu
  - İlaç/Hormon – Reseptör ------- mRNA
  - **Makrokortin, kalsiyum bağlayıcı protein**

Reseptör tipine göre gelişen olaylar



Şekil 8.1. Reseptörler ve reseptör tipleri.

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)
- Etki güçlenmesi (potensiyalizasyon)

Antagonizma

- Fizyolojik antagonizma
- Farmakolojik antagonizma
- 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
- Enzim etkinliğinin azalması

Farmakokinetik etkileşme

Atılma düzeyinde etkileşmeler

- Anyon – katyon taşıyıcıları
- Asitleştirme
  - Amonyum klorür, askorbik asit, metiyonin
- Bazikleştirme
  - Sodyum bikarbonat, sodyum laktat, asetzolamid

İlaç etkisini değiştiren faktörler

Maruz kalma ile ilgili

- Uygulama yolu
- İlaç veriliş zamanı

İlaç ile ilgili

- Doz
- Farmasötik şekil / taşıt madde

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 soğanı,
- Cinsiyet
  - Erkeklik hormonları- ME sentezini artırır
  - Dişilik hormonları – ME sentezini azaltır
- Vücut ağırlığı
  - Aminoglikozidler hücre dışı sıvıda
- Kalıtım

İlaç etkisini değiştiren faktörler

- Yaş
  - ME etkinliği
  - Sindirim sistemi emme yeteneği
  - 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

Diğer faktörler

- Isı
  - Kolşisin, karbon tetraklorür, sitriknin, atropin
- Işık
  - Radyasyon
- Yükseklik
  - Amfetamin, striknin, hekzobarbital
- 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

- Taşiflaksi (akut direnç)

İlaca direnç ve bağımlılık

İlaca bağımlılık

- Psişik bağımlılık
- Alışma (itiyat, habitasyon)
- Fiziksel bağımlılık
- İptila (addiksiyon, 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*

İlaçların istenmeyen etkileri

Yalın zararlı etkiler

- Aşırı doz / abartılmış farmakolojik etki
- *Görevsel, biyokimyasal, yapısal, özel*
- Görevsel zararlı etkiler
- Biyokimyasal zararlı etkiler
- Yapısal zararlı etkiler

Özel zararlı etkiler

- *Karsinojenik, mutajenik, teratojenik*
- Karsinojenik etki
- Mutajenik etki
- Teratojenik etki

İlaç alerjisi

İlaçların istenmeyen etkileri

İdiyosinkratik tepkimeler

Alerjik olmayan tepkimeler

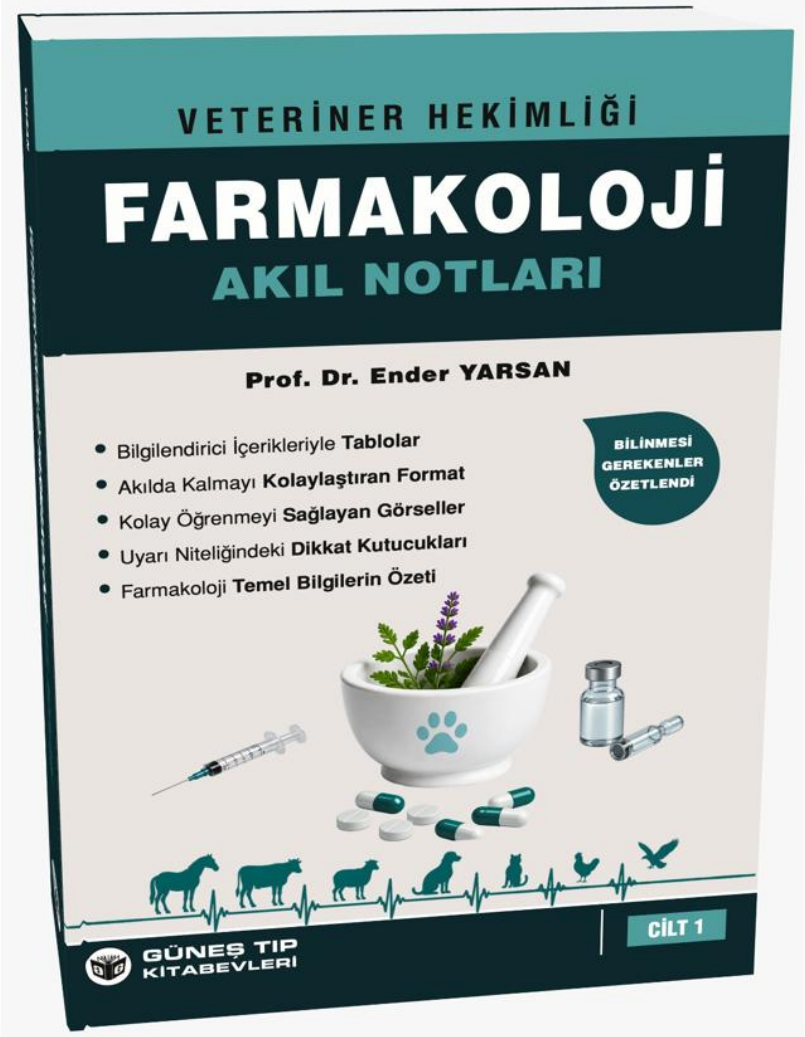
Deride ilaçla yol açılan tepkimeler

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



YARSAN

Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi