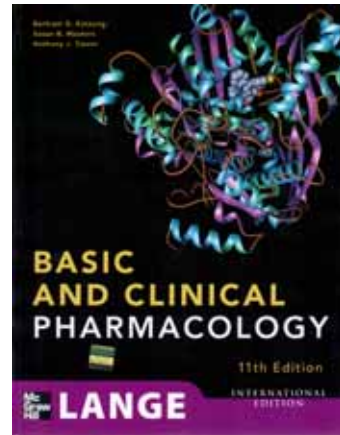
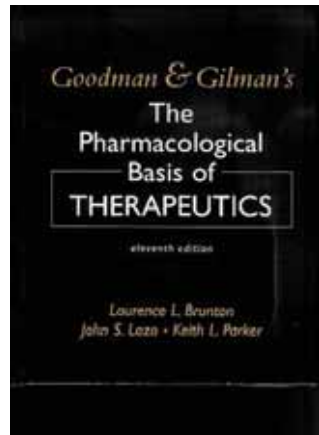


Farmakodinamik

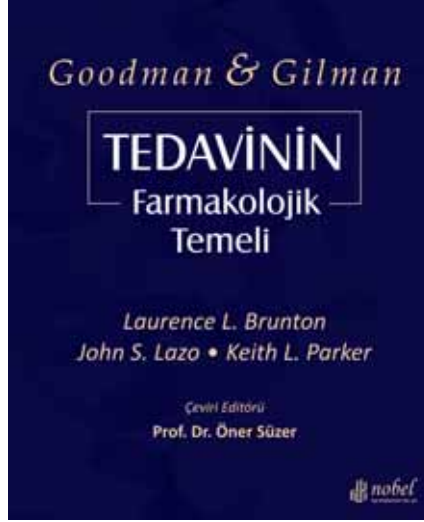
Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Son güncelleme: 13.05.2010

İngilizce Farmakoloji Kaynak Kitapları



2



3

Dersin içeriği

- Farmakodinamik, ilaçların vücuda ne yaptığı ile ilgilendir.
- İnceleyeceğimiz konular:
 - İlaçların etki mekanizmaları
 - Reseptör-ilaç ilişkileri
 - Doz (konsantrasyon)-etki ilişkileri
 - İlaçların etkilerini değiştiren faktörler ve ilaçlararası etkileşimler
 - İlaçların toksik etkileri

4

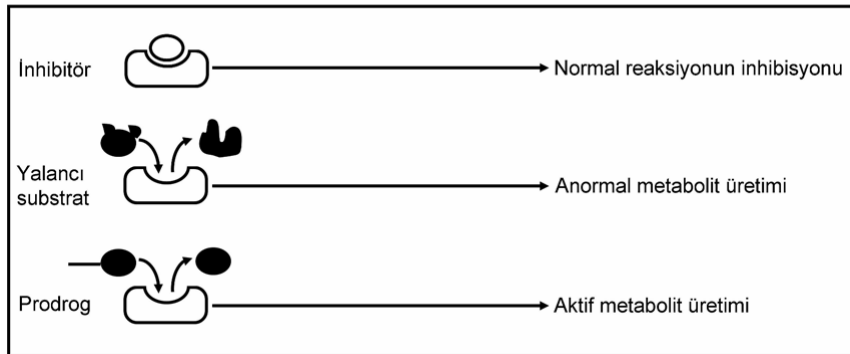
İlaç için hedef moleküller I

- **Enzimler:**

Asetilkolin esteraz, kolinasetiltransferaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz, anjiotensin dönüştürücü enzim, karbonik anhidraz, HMG-CoA redüktaz, Dopa dekarboksilaz, monoamin oksidaz, dihidrofolat redüktaz, DNA polimeraz, DNA sentezini arttıran enzimler, kanın pıhtılaşma kaskadındaki enzimler ilaçlar için hedef molekül olabilir.

5

C. Enzimler



6

İlaçların etkilediği bazı hedefler: enzimler, inhibitörleri, yalancı substratları		
Enzimler	İnhibitörler	Yalancı substratlar
Asetikolin esteraaz	Neostigmin, organofosfatlar	
Kolinasetiltransferaz		Hemikolinyum
Siklooksijenaz	Aspirin	
Ksantin oksidaz	Allopurinol	
Anjiotensin dönüştürücü enzim	Kaptopril	
Karbonik anhidraz	Asetazolamid	
HMG-CoA redüktaz	Simvastatin	
Dopa dekarboksilaz	Karbidopa	α -Metildopa
Monoamin oksidaz-A	İproniazid	
Monoamin oksidaz-B	Selejinil	
Dihidrofolat redüktaz	Trimetoprim, metotreksat	
DNA polimeraz	Sitarabin	Sitarabin
DNA sentezini arttıran enzimler	Azatiyoprin	
Kanın pıhtılaşma kaskadındaki enzimler	Heparin	

7

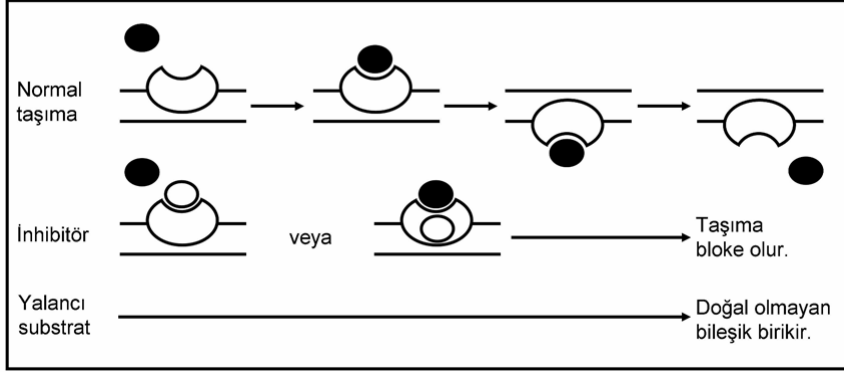
İlaç için hedef moleküller II

- **Taşıyıcı moleküller:**

Terminal nörondaki kolin taşıyıcısı, veziküllere noradrenalin alınması, noradrenalin reuptake₁, proksimal tübüler sekresyon (zayıf asit yapıda maddeler için), Henle kulpunda Na⁺/K⁺/2Cl⁻ kotransportu, Na⁺/K⁺-ATPaz pompası, mide mukozasındaki proton pompası ilaçlar için hedef molekül olabilir.

8

D. Taşıyıcılar



9

İlaçların etkilediği bazı hedefler: taşıyıcılar, inhibitörleri, yalancı substratları

Taşıyıcılar	İnhibitörler	Yalancı substratları
Terminal nörondaki kolın taşıyıcısı	Hemikolinyum	
Veziküllere noradrenalin alınması	Reserpin	
Noradrenalin reuptake	Trisiklik antidepresanlar Kokain	Amfetamin α -Metildopa
Proksimal tübüler sekresyon (zayıf asit yapıda maddeler için)	Probenesit	
Henle kulpunda $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportu	Loop diüretikleri	
Na^+/K^+ -ATPaz pompası	Kardiyak glikozitler	
Mide mukozasındaki proton pompası	Omeprazol	

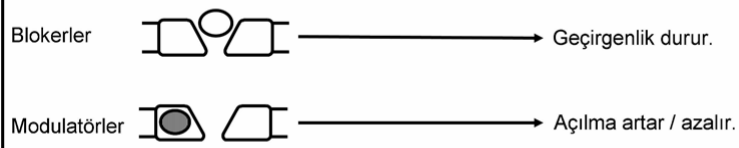
10

İlaç için hedef moleküller III

- **İyon kanalları:**
Reseptör veya voltaj duyarlı Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻ kanalları ilaçlar için hedef molekül olabilir.

11

B. İyon kanalları



12

İlaçların etkilediği bazı hedefler: iyon kanalları, blokerleri, modülatörleri		
İyon kanalları	Blokerler	Modülatörler
Voltaj kapılı Na ⁺ kanalları	Lokal anestetikler Tetrodotoksin	Veratridin
Renal tübül Na ⁺ kanalları	Amilorid	Aldosteron
Voltaj kapılı Ca ²⁺ kanalları	Diyvalan katyonlar (örn. Mg ²⁺ , Cd ²⁺)	Dihidropiridinler β-blokerler
Voltaj kapılı K ⁺ kanalları	4-aminopiridin	
ATP-duyarlı K ⁺ kanalları	ATP	Kromakalim (açıcı) Sülfonilüreler (kapatıcı)
GABA _A reseptörü Cl ⁻ kanalları	Pikrotoksin	Benzodiazepinler Barbitüratlar
Glutamat kapılı katyon kanalları (NMDA reseptörü)	Dizosilpin Ketamin	Glisin

13

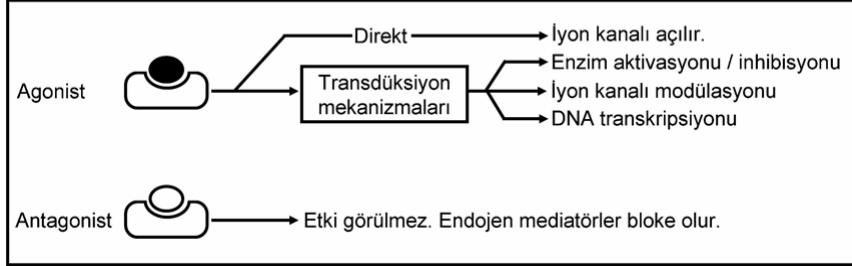
İlaç için hedef moleküller IV

- **Reseptörler:**

Asetilkolin reseptörleri, adrenerjik reseptörler, histamin reseptörleri, opioid reseptörler, serotonin reseptörleri, dopamin reseptörleri, prokinetisin reseptörleri, insülin reseptörleri, östrojen reseptörleri, progesteron reseptörleri, ryanodin reseptörleri gibi reseptörler ilaçlar için hedef molekül olabilir.

14

A. Reseptörler



15

İlaçların etkilediği bazı hedefler: reseptörler, agonistleri, antagonistleri

Reseptörler	Agonistler	Antagonistler
Nikotinik asetilkolin reseptörü	Asetilkolin Nikotin	Tuboküarin α -bungarotoksin
β adrenerjik reseptör	Noradrenalin İsoproterenol	Propranolol
Histamin (H_1 -reseptörü)	Histamin	Mepiramin
Histamin (H_2 -reseptörü)	İpromidin	Ranitidin
Opioid (μ -reseptörü)	Morfin	Nalokson
5-HT ₂ -reseptörü	Serotonin	Ketanserin
Dopamin (D_2 -reseptörü)	Dopamin Bromokriptin	Klorpromazin
İnsülin reseptörü	İnsülin	Bilinmiyor
Östrojen reseptörü	Etinilöstradiol	Tamoksifen
Progesteron reseptörü	Noretindron	Danazol

16

Reseptör kavramı

- **Reseptör:** Bir ilacı bağlayıp farmakolojik etkilerine aracılık eden, hücre yüzeyi veya içinde bulunan hedef makromoleküldür.
- **Reseptörler ve sınıflandırmaları hakkındaki en güncel bilgilere,** <http://iuphar-db.org> internet adresini kullanarak ulaşabilir.

17

Tanımlar I

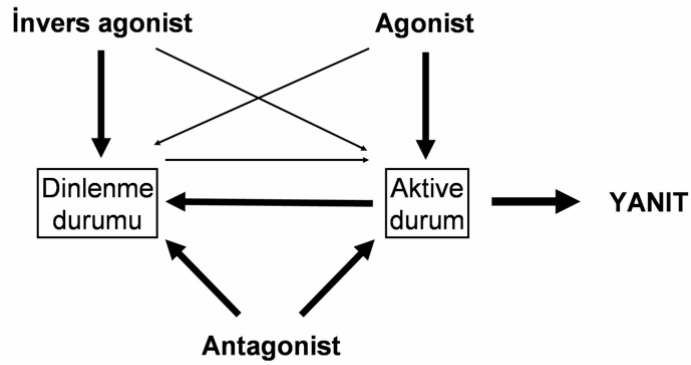
- **Agonist:** Bir reseptöre bağlanıp etki oluşturan ilaçtır.
- **Parsiyel agonist:** Bir reseptöre bağlanıp zayıf etki (düşük efikasite) gösteren ilaçtır.
- **Antagonist:** Bir reseptöre bağlanıp etki oluşturmeyen ilaçtır.
- **İnvers agonist (ters agonist):** Bir reseptöre bağlanıp, reseptörün olağan agonistinin (endojen madde veya ilaç olabilir) yaptığı etkinin tersi yönde oluşturan ilaçtır (örn. GABA_A reseptöründe benzodiazepin bağlanma bölgesi için β-karbolin). İnvers agonizma reseptörün dinlenme ve aktive durumları arasında bir denge varsa gözlenir.

18

Tanımlar II

- **Disosiasyon sabiti (Kd):** Reseptörlerin %50'sinin bağlandığı ilaç konsantrasyonudur.
- **Yedek reseptör:** G proteinleri gibi reseptör sonrası mekanizmalar aracılığıyla maksimum etki için reseptörlerin tümünü uyarmak gerekmez. Bu şekilde etki için mutlaka uyarılması gerekmeyen reseptörlere yedek reseptörler denir.
- **Potens (ilacın gücü):** Belli bir etkiyi oluşturmak için gerekli ilaç konsantrasyonunun ölçüsüdür. EC_{50} veya pD_2 ile ölçülür.
- **Efikasite (ilacın etkinliği E_{maks}):** Bir ilacın oluşturduğu maksimum yanıttır.
- **ED_{50} :** Maksimum etkinin %50'sini oluşturan ilaç dozudur.
- **EC_{50} :** Maksimum etkinin %50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonudur.
- **pD_2 :** $-\log EC_{50}$.

19



20

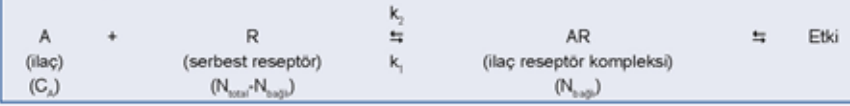
İlaç etkisinin kinetiği:

$$\text{İlacın etkisi (E)} = \frac{E_{\text{maks}} \times [C]}{EC_{50} + [C]}$$

İlaç bağlanmasının kinetiği:

$$\text{İlacın reseptörlerine bağlanması (B)} = \frac{B_{\text{maks}} \times [C]}{K_D + [C]}$$

İlaç-reseptör bağlanma-etki ilişkisi:



21

İlaç reseptör bağlanma ilişkisi için daha detaylı denklemler

Açıklama	Denklem
1. İleri doğru reaksiyonun hızı:	$V_{\text{ileri}} = k_1 C_A (N_{\text{total}} - N_{\text{bağl}})$
2. Geriye doğru reaksiyonun hızı:	$V_{\text{geri}} = k_2 N_{\text{bağl}}$
3. Denge durumunda hızlar eşittir:	$k_1 C_A (N_{\text{total}} - N_{\text{bağl}}) = k_2 N_{\text{bağl}}$
4. Parantezi açarsak:	$k_1 C_A N_{\text{total}} - k_1 C_A N_{\text{bağl}} = k_2 N_{\text{bağl}}$
5. Denklem her iki tarafını N _{bağl} 'ya bölersek:	$(k_1 C_A N_{\text{total}}) / N_{\text{bağl}} - k_1 C_A = k_2$
6. Sadeleştirme yaparsak:	$(k_1 C_A N_{\text{total}}) / N_{\text{bağl}} = k_2 + k_1 C_A$ $N_{\text{total}} / N_{\text{bağl}} = (k_2 + k_1 C_A) / (k_1 C_A)$
7. Denklemi ters çevirirsek:	$N_{\text{bağl}} / N_{\text{total}} = (k_1 C_A) / (k_2 + k_1 C_A)$
8. Denklem sağ tarafının pay ve paydasını k ₁ 'e bölersek:	$N_{\text{bağl}} / N_{\text{total}} = (C_A) / (C_A + k_2/k_1)$
9. Reseptöre bağlanma oranını, P _A = N _{bağl} /N _{total} olarak ve denge durumu bağlanma sabitesi, K _D = k ₂ /k ₁ olarak tanımlarsak:	$P_A = (C_A) / (C_A + K_D)$ Langmuir denklemi
10. Yedek reseptör olmadığını varsayarsak, reseptörlerin bağlanma oranı ile elde edilen etki orantılıdır. Yani: P _A = N _{bağl} /N _{total} = E/E _{maks} . PA yerine E/E _{maks} koyarsak:	$E/E_{\text{maks}} = (C_A) / (C_A + K_D)$ $E = (E_{\text{maks}} C_A) / (C_A + K_D)$ Michaelis-Menten kinetiği

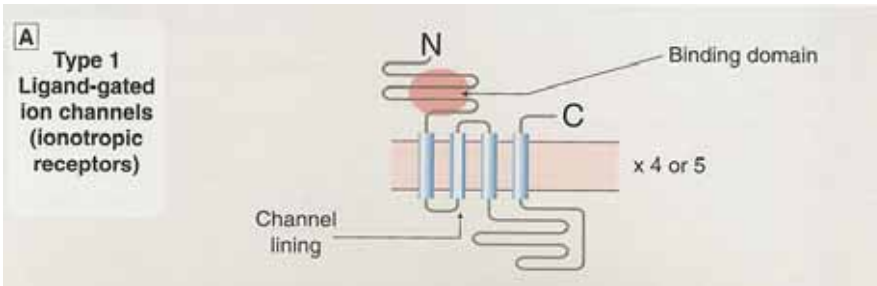
22

Reseptör tiplerine örnekler I

- **Tip 1. Doğrudan iyon kanalına bağlı reseptörler**
- Bu reseptörler membran yerleşimlidir ve hücresel etkilerine reseptörlere doğrudan bağlı iyon kanalları (örn. Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻ kanalları) aracılık eder.
- Etki milisaniyeler içinde ortaya çıkar.
- Bu reseptörlere ligand kapılı iyon kanalları veya iyonotropik reseptörler de denir.
Örn. nikotinik asetilkolin reseptörleri, GABA_A reseptörü, NMDA reseptörü.

23

İyonotropik reseptörler (ligand kapılı kanallar)



Rang and Dale's Pharmacology, 6th edition

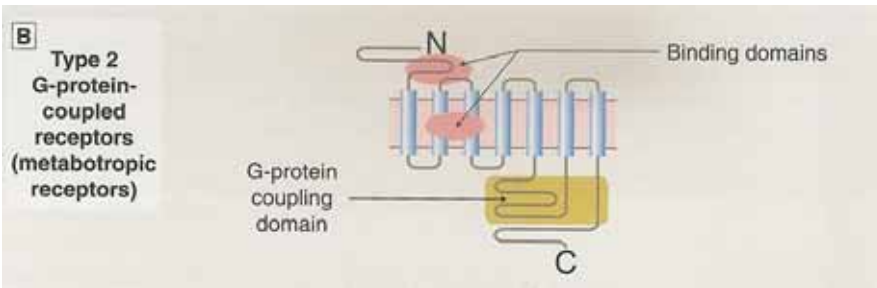
24

Reseptör tiplerine örnekler II

- **Tip 2. G-protein kenetli enzim veya iyon kanalına bağlı reseptörler** (GPCR, G-protein coupled receptor)
- Bu reseptörler membran yerleşimlidir ve hücresel etkilerine G proteinleri aracılı ikincil ulaklar aracılık eder.
- Etki saniyeler içinde ortaya çıkar.
- Bu reseptörlere heptahelikal (reseptör proteinleri membranı 7 kez geçtiği için) veya metabotropik reseptörler de denir. **Örn.** muskarinik asetilkolin reseptörleri, adrenerjik reseptörler, GABA_B reseptörü, metabotropik glutamat reseptörü.

25

Metabotropik reseptörler (G-proteini kenetli)



Rang and Dale's Pharmacology, 6th edition

26

G proteinlerine bağı ikinci efektör sistemler

- G proteinlerinin G_s , G_i , G_o , G_q ve G_t alttipleri vardır ve hücre içindeki ikinci efektörleri stimule veya inhibe edebilirler. G proteinlerine bağı önemli ikinci efektör sistemleri:
 - Adenilat siklaz (diğer adı adenilil siklaz) ile ATP'den protein kinaz A (PKA) aracılı cAMP oluşumu.
 - Fosfolipaz C ile inositol trifosfat (IP_3) ve diaçilgliserol (DAG) oluşumu; kısaca IP_3 -DAG yolu.
 - Fosfolipaz A_2 ile eikosanoidlerin oluşumu.
 - İyon kanallarının kontrolü (bazı Na^+ , K^+ , Ca^{2+} kanalları).

27

G proteinleri ile kenetli reseptörlere örnekler

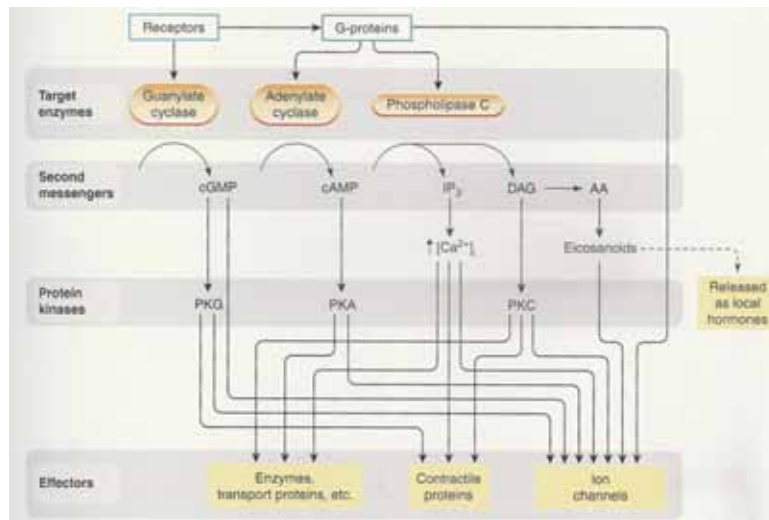
G proteini	Efektör molekül	Etki	Reseptörler örnekler
G_{i1} , G_{i2} , G_{o}	Adenilat siklaz inhibisyonu, K^+ kanallarının açılması	cAMP ↓, hiperpolarizasyon	M_2 , M_4 , α_2 -adrenerjik, D_2 , D_3 , D_4 , δ -opioid
G_{oL}	Adenilat siklaz stimülasyonu	cAMP ↑	Koku (olfaktor epitel)
G_s	Adenilat siklaz stimülasyonu	cAMP ↑	β -adrenerjik, D_1 , D_5 , H_2 , glukagon, ACTH, TSH
G_q	Fosfolipaz C stimülasyonu	IP_3 , DAG ve Ca^{2+} ↑	M_1 , M_3 , M_5 , α_1 -adrenerjik, H_1 , 5-HT _{1C} , bombesin
G_{t1} , G_{t2}	cGMP'ye spesifik fosfodiesteraz stimülasyonu	cGMP ↓	Fotonlar (retinada görme süreçleri, fototransdüksiyon, rodopsin)
G_{12}	Henüz belli değil	İnhibisyon	Bazı muskarinik (beyinde nörotransmitter)

28

- **Scaffolding (iskele) proteinler:** Bu proteinler G proteinlerin sinyal iletim yolunda diğer çeşitli proteinleri bir araya getirir ve etkileşimlerini sağlarlar. Böylece sinyalin aşağılardaki efektörlere iletilmesindeki özgünlüğünü arttırırlar.
G protein sinyaline aracılık eden iskele proteinlere örnekler: β -arrestin, kaveolinler, AKAPlar (*A-kinase anchoring protein*), GKAPlar (*guanylate kinase-associated protein*).
- **Küçük G proteinleri:** Heterotrimer yapıdaki büyük G proteinlerinin α -altünitelerine homolog yapıda sitoplazmik monomerik proteinlerdir (20-40 kD).
Bu protein ailesi en azından beş alt aileye ayrılır: Ras, Rho, Rab, Sar1/Arf ve Ran aileleri. Bu proteinler G proteinleri ile kenetli reseptörlerde efektör mekanizmaların önemli bir kısmına aracılık ederler.

29

G proteini kenetli hücresel olaylar



Rang and Dale's Pharmacology, 6th edition

30

Reseptör tiplerine örnekler III

- **Tip 3. Tirozin kinaz veya guanilat siklaza doğrudan bağlı reseptörler**
- Bu reseptörler membran yerleşimlidir ve hücresel etkilerine reseptörlere reseptöre doğrudan bağlı tirozin kinaz veya guanilat siklaz aracılık eder.
- Etki dakikalar (bazen saatler) içinde ortaya çıkar. Örn. tirozin kinaza bağlı, insülin reseptörü, sitokin ve büyüme faktörleri (örn. epidermal ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü) reseptörleri; guanilat siklaza bağlı: ANF reseptörü.
- Guanilat siklaz aracılı olaylara protein kinaz G (PKG) aracılık eder.

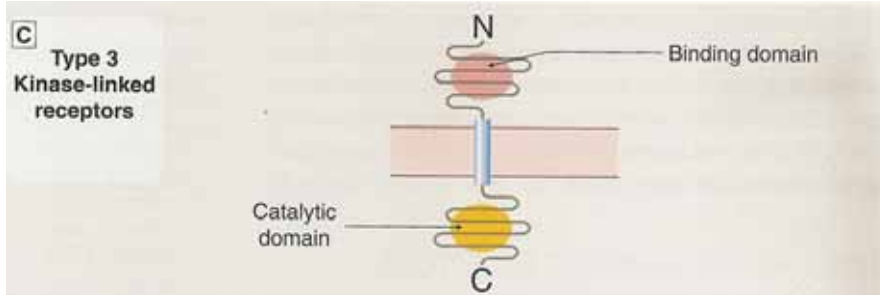
31

Tirozin kinaza bağlı ikincil efektör sistemler

- **İnsülin reseptörü** (uyarılnca tirozin kinaz stimule olur ve hücre içinde bir dizi olayı başlatır ve hücre içi cAMP miktarı azalır)
- Büyüme faktörleri ile uyarılan, hücre bölünmesi, büyümesi ve farklılaşmasında önemli olan **Ras/Raf/Mek/MAP kinaz yolu.**
- Pek çok sitokin tarafından kontrol edilen ve birçok inflamatuvar mediatörün sentezi ve salgılanmasından sorumlu **Jak/Stat yolu.**

32

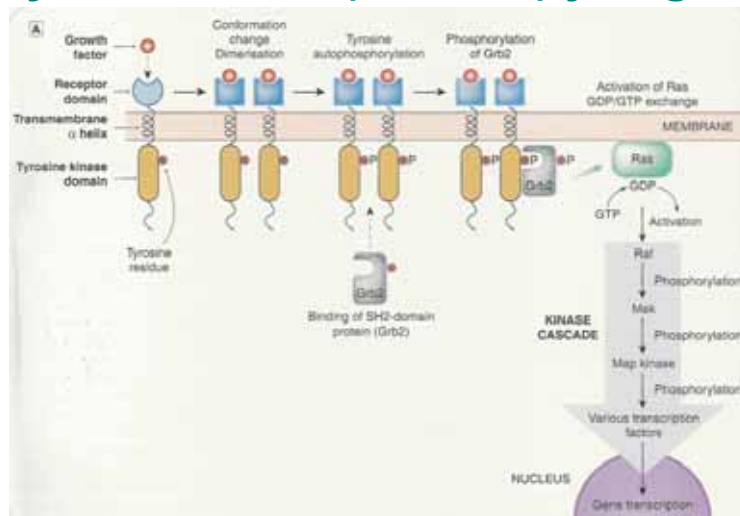
Kinaza bağı reseptörler



Rang and Dale's Pharmacology, 6th edition

33

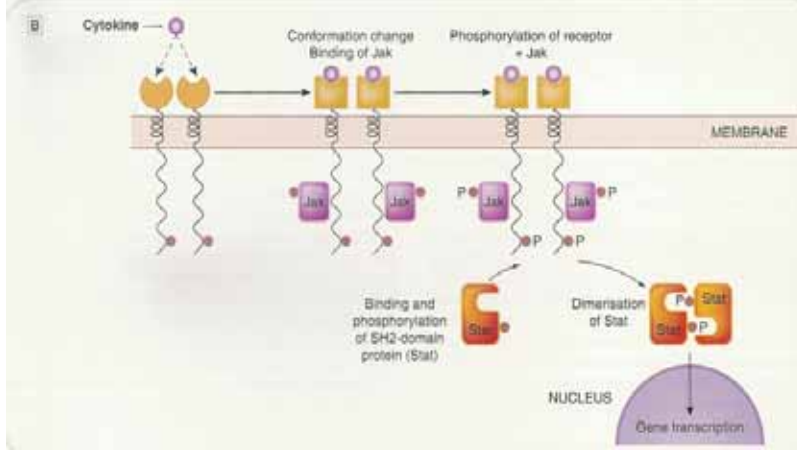
Büyüme faktörü (Ras/Raf) yolağı



Rang and Dale's Pharmacology, 6th edition

34

Sitokin (Jak/Stat) yolağı



Rang and Dale's Pharmacology, 6th edition

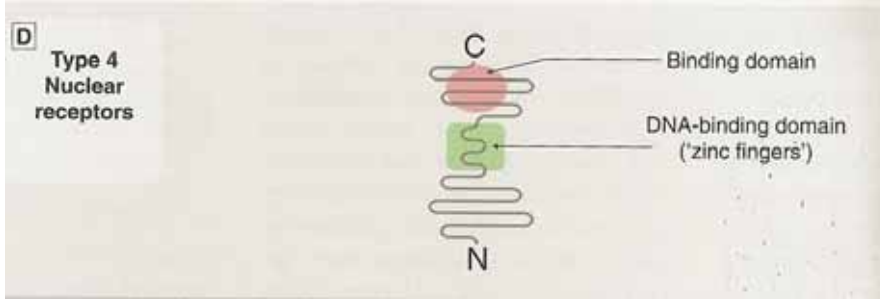
35

Reseptör tiplerine örnekler IV

- **Tip 4. Gen transkripsiyonu düzenleyen sitoplazmik veya nükleer reseptörler**
- Steroid hormonlar, D vitamini ve retinoik asitlerin reseptörleri sitoplazmada bulunur ve bu maddeler önce hücre içine girmelidir. Bu hormonlar, sitoplazmik reseptörleri aracılığıyla ısı şoku proteinleri (heat shock protein, HSP) ile etkileşerek hücre çekirdeğinde DNA transkripsiyonunu etkilerler.
- Tiroid hormonlarının reseptörleri ise nükleusta bulunur.
- Hücre içindeki reseptörlerin etkileri protein sentezi sonucu ortaya çıkar. Efektör proteinlerin sentezi için karmaşık kontrol kaskatları bulunur ve bu nedenle etkinin başlangıcı yavaştır, saatler içinde ortaya çıkar.

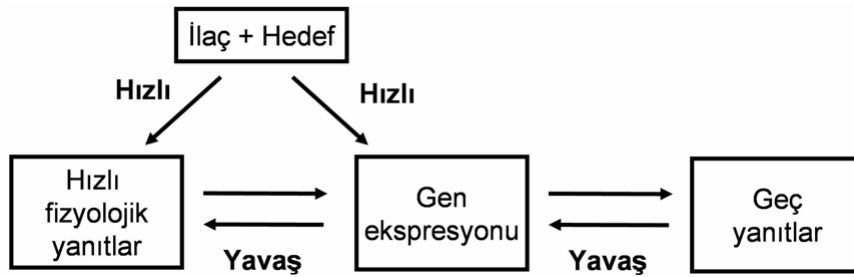
36

Steroid reseptörleri



Rang and Dale's Pharmacology, 6th edition

37



38

Hücre membranına bağlanan ilaçların ve endojen maddelerin hücre içi etki mekanizmalarına örnekler

Adenilat siklaz/cAMP sistemini kullananlar

cAMP düzeyini arttıranlar

- Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
- β -agonistler
- D_1 , D_2 -agonistler
- Folikül stimüle edici hormon (FSH)
- Glukagon
- Histamin (H_1)
- İnsan koryonik gonadotropini (HCG)
- Kalsitonin
- Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)
- Lipotropin (LPH)
- Luteinizan hormon (LH)
- Melanosit stimüle edici hormon (MSH)
- Paratiroid hormon (PTH)
- Serotonin ($5-HT_1$, $5-HT_2$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2B}$)
- Tiroid stimüle edici hormon (TSH)
- V_1 -reseptör agonistleri (ADH)

cAMP düzeyini azaltanlar

- α_1 -agonistler
- D_2 , D_3 , D_4 -agonistler
- M_1 , M_2 -agonistler
- Opioidler
- Serotonin ($5-HT_1$)
- Somatostatatin

Guanilat siklaz/cGMP sistemini kullananlar

- Atrial natriüretik peptid (ANP)
- Nitrik oksit (NO)

IP_3 diasilgliserol sistemini kullananlar

- α_1 -agonistler
- $5-HT_2$
- Anjiyotensin II (AT₂)
- Bombesin
- Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)
- Histamin (H_1)
- Kalsitonin
- M_1 , M_2 ve M_3 -agonistler
- Oksitosin
- P maddesi
- Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)
- Trombosit aktive edici faktör (PAF)
- V_1 -reseptör agonistleri (ADH)

Kinaz veya fosfataz sistemlerini kullananlar

- Atrial natriüretik faktör (ANF)
- Büyüme hormonu (GH)
- Epidermal büyüme faktörü (EGF)
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
- İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)
- Koryonik somatomammotropin
- Prolaktin
- Sinek büyüme faktörü (IGF)
- Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)

39

Hücre membranına bağlanan ilaçların ve endojen maddelerin hücre içi etki mekanizmalarına örnekler

Adenilat siklaz/cAMP sistemini kullananlar

cAMP düzeyini arttıranlar

- Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
- β -agonistler
- D_1 , D_2 -agonistler
- Folikül stimüle edici hormon (FSH)
- Glukagon
- Histamin (H_1)
- İnsan koryonik gonadotropini (HCG)
- Kalsitonin
- Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)
- Lipotropin (LPH)
- Luteinizan hormon (LH)
- Melanosit stimüle edici hormon (MSH)
- Paratiroid hormon (PTH)
- Serotonin ($5-HT_1$, $5-HT_2$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2B}$)
- Tiroid stimüle edici hormon (TSH)
- V_1 -reseptör agonistleri (ADH)

cAMP düzeyini azaltanlar

- α_1 -agonistler
- D_2 , D_3 , D_4 -agonistler
- M_1 , M_2 -agonistler
- Opioidler
- Serotonin ($5-HT_1$)
- Somatostatatin

Guanilat siklaz/cGMP sistemini kullananlar

- Atrial natriüretik peptid (ANP)
- Nitrik oksit (NO)

40

IP₃ diaçilgliserol sistemini kullananlar

- α_1 -agonistler
- 5-HT₂
- Anjiotensin II (AT₂)
- Bombesin
- Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)
- Histamin (H₁)
- Kolesistokinin
- M₁-, M₂- ve M₃-agonistler
- Oksitosin
- P maddesi
- Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)
- Trombosit aktive edici faktör (PAF)
- V₁-reseptör agonistleri (ADH)

Kinaz veya fosfataz sistemlerini kullananlar

- Atrial natriüretik faktör (ANF)
- Büyüme hormonu (GH)
- Epidermal büyüme faktörü (EGF)
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
- İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)
- Koryonik somatomammotropin
- Prolaktin
- Sinir büyüme faktörü (NGF)
- Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)

41

Reseptör sonrası olayları kullanarak etki eden farmakolojik ajanlara örnekler

- **Pertusis toksini:** G_i tipi G proteinleri inaktive eder.
- **Kolera toksini:** G_s'nin sürekli aktive kalmasını sağlar.
- **Lityum:** İnositol trifosfatın inozitole dönüşmesini engeller.
- **Kafein:** Endoplazmik retikulumdaki kalsiyum kanallarını açar, bu şekilde sitoplazma içine kalsiyumun salgılanması artar.
- **Tapsigargin:** Endoplazmik retikuluma kalsiyumu geri pompalayan Ca²⁺-ATPaz pompasını inhibe ederek, hücre içi Ca²⁺ düzeyinin yüksek kalmasını sağlar.
- **Forskolin:** Adenilat siklazı, reseptörlerden ve G proteinlerinden bağımsız olarak doğrudan uyarır.
- **Fasudil:** Rho-kinaz inhibitörüdür. Vasodilatör etkileri nedeniyle anjina pectoris tedavisi için denenmektedir.

42

İlaçların agonistik etkileri I

- **Agonizma:** Bir ilacın etkisinin diğer bir ilaç tarafından artırılması.
- **Sumasyon (aditif etkileşme):** Benzer etkiyi oluşturan ilaçlar birlikte verildiklerinde oluşturdukları kombine etkinin, bunların tek başlarına oluşturdukları etkilerin matematiksel toplamına eşit olmasıdır ($1 + 1 = 2$). Örn. asetilsalisilik asit + parasetamol

43

İlaçların agonistik etkileri II

- **Sinerjizm:** Kombine edilen iki ilacın meydana getirdiği etkinin, her birinin tek başına meydana getireceği etkinin cebirsel toplamından daha büyük olması ($1 + 1 = 3$).
Örn. ampisilin + sulbaktam veya trimetoprim + sülfametoksazol.
- **Potansiyalizasyon (supra-aditif etki):** Kendisi tek başına verildiğinde beklenen etkiyi yaratmayan bir ilacın diğer bir ilacın etkisini arttırmasıdır ($0 + 1 = 2$).
Örn. kokainin katekolaminlerin etkisini arttırması. Ayrıca bir ilaç diğerinin reseptör sıklığını arttırarak etkisini potansiyalize edebilir (örn. tiroksinin, beta reseptör sıklığını arttırıp katekolaminlerin etkisini potansiyalize etmesi).

44

İlaç agonizmaları için örnekler		
Birinci ilaç	İkinci ilaç	Agonizma sonucu oluşan etki
Alkol	Sedatifler	Aşırı sedasyon
Aminoglikozitler	Furosemid	Nefrotoksik etki
ACE inhibitörleri, süksinilkolin	K koruyucu diüretikler	Hiperkalemi
Kürar	Aminoglikozitler	Nöromusküler blok artışı
Aspirin	Sülfonilüreler	Hipoglisemi
Aspirin	Parasetamol	Daha fazla analjezi
İnsülin ve oral antidiyabetikler	β -blokerler	Hipoglisemi

45

Doz yanıt ilişkileri

- **Kuantal doz-yanıt ilişkisi:** İlaç etkisi “hep ya da hiç” şeklinde olduğu zaman bu tarz bir ilişki söz konusudur (kasılmanın, ağrının, kusmanın kesilip kesilmemesi).
- **Kademeli doz-yanıt ilişkisi:** İlaç artan dozlarda uygulandığında, ilacın etkisi de kademeli olarak artıyorsa kademeli doz yanıt ilişkisinden söz edilir.

46

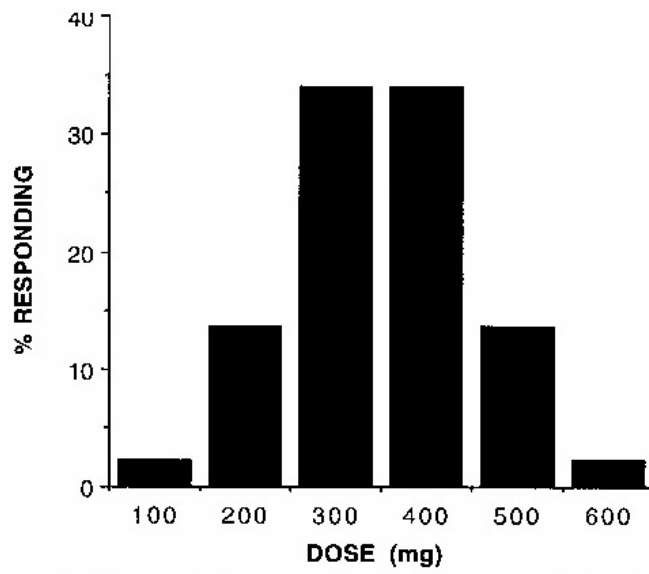


Figure 1. Noncumulative, quantal dose-response relationship.

47

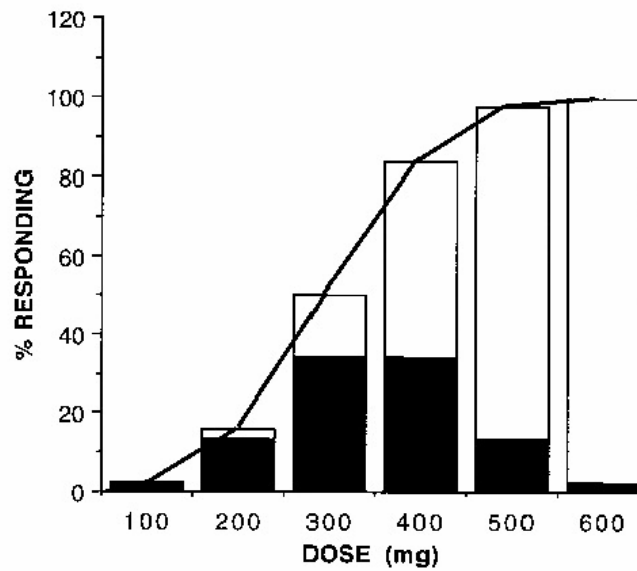


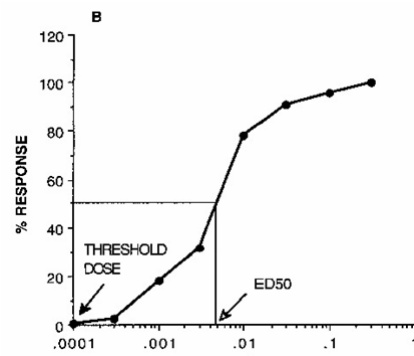
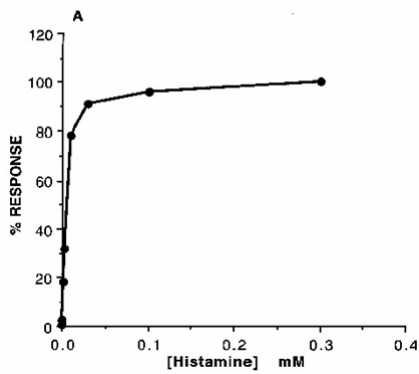
Figure 2. Cumulative, quantal dose-response relationship.

48

Table 2. Data for Log Dose-Response Curve

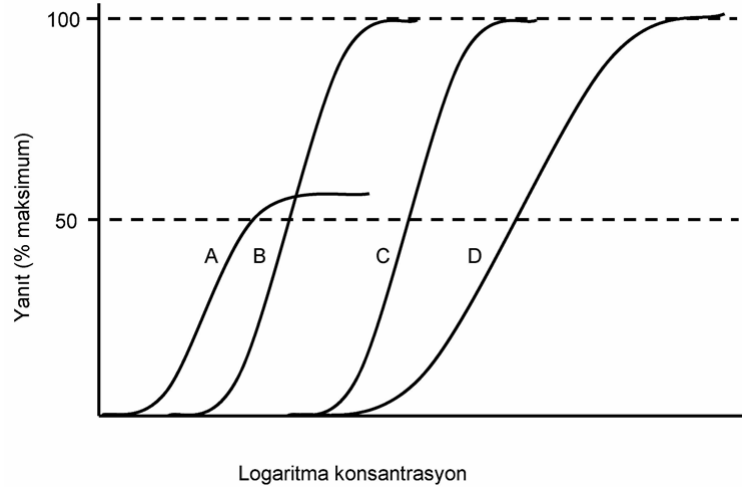
Histamine, mM	Response, %
0.0001	0.5
0.0003	2.25
0.001	18.5
0.003	32.0
0.01	78.0
0.03	91.0
0.1	96.0
0.3	100.0

49



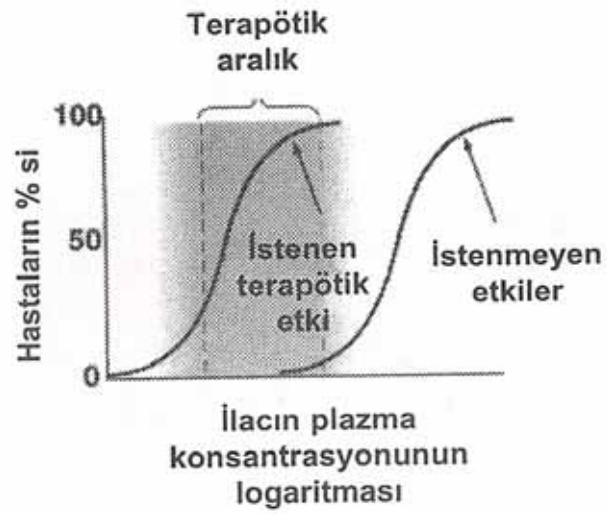
50

Doz yanıt ilişkisi



51

A Varfarin: Dar terapötik indeks



A Varfarin: Dar terapötik indeks

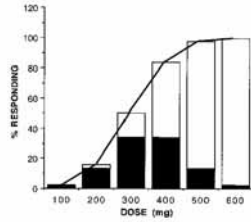
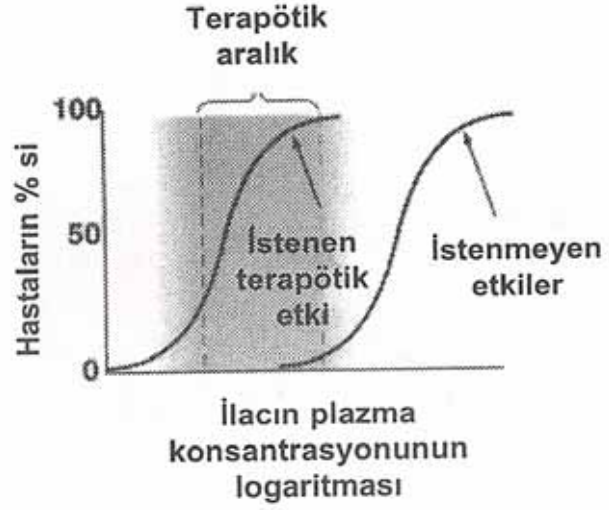
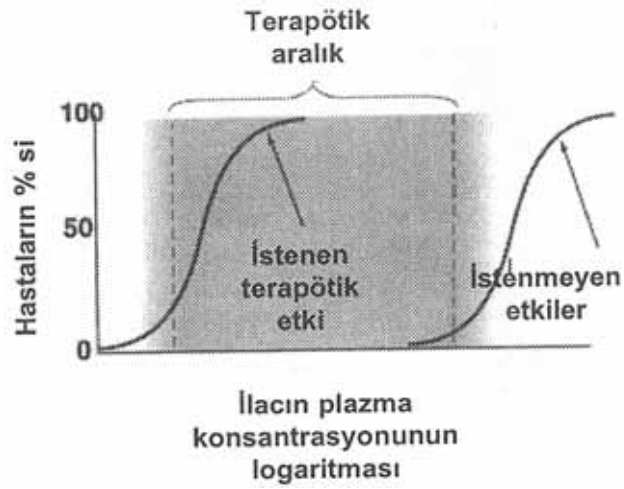


Figure 2. Cumulative, quantal dose-response relationship.



B Penisilin: Geniş terapötik indeks



İlaç antagonizması I

- **Kimyasal antagonizma:** Antagonistin, agonist ile kimyasal olarak birleşerek onu etkisiz hale getirmesidir. Kimyasal antagonistlerin çoğu antidot olarak kullanılır.
- **Farmakolojik antagonizma:** Etkileri doğrudan veya dolaylı olarak aynı reseptöre bağlanabilen iki ilaç arasındaki antagonizma şeklidir. Farmakolojik antagonizma kompetitif veya non-kompetitif türde olabilir.

55

Farmakolojik antagonizma için örnekler

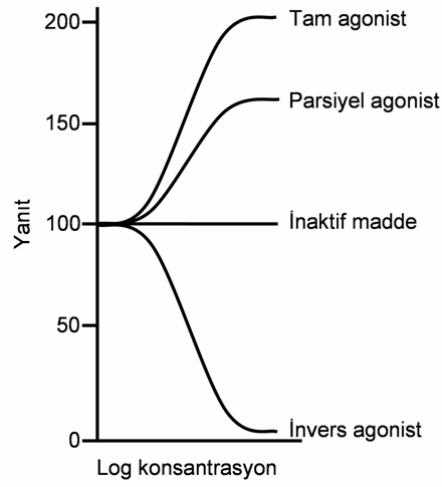
İlaç	Farmakolojik antagonisti
Atropin	Fizostigmin
Benzodiazepinler	Flumazenil
Histamin	Antihistaminikler
Muskarinik ilaçlar, asetikolin esteraz inhibitörleri	Atropin
Narkotik analjezikler	Nalokson
Nondepolarizan nöromusküler blokerler	Asetikolin esteraz inhibitörleri
Sempatomimetik vazokonstriktörler	α -adrenerjik reseptör blokerleri

56

İlaç antagonizması II

- **Antagonist:** Bir reseptöre bağlanıp etki oluşturmeyen ilaçtır.
- **IC₅₀:** Maksimum inhibisyonun %50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonudur.
- **Parsiyel agonist:** Bir reseptöre bağlanıp zayıf etki (düşük efikasite) gösteren ilaçtır.

57



58

Parsiyel agonistlere örnekler

- Asebutolol, alprenolol, pindolol (β -reseptörler)
- Dihidroksiergokristin, ergotamin (α -reseptörler)
- Nalorfin (opioid reseptörler)
- Tamoksifen (östrojen reseptörü)

59

Reversibl kompetitif antagonizma I

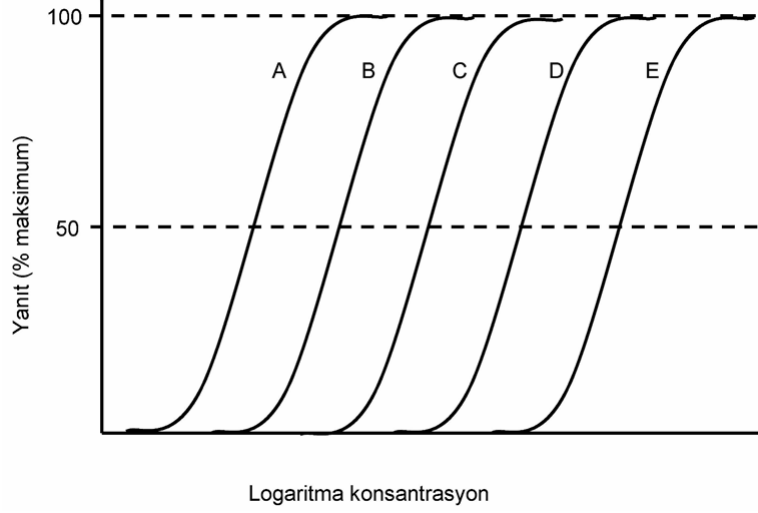
- En sık rastlanan antagonizma türüdür. Kompetitif antagonist, agonistle aynı reseptörün aynı bağlanma bölgesiyle yarışarak etki yapmasını engelleyen ilaçtır.
- Reversibl kompetitif antagonizmada antagonist varlığında agonistin log konsantrasyon-yanıt eğrisi, eğimi veya maksimum değeri değişmeden sağa kayar, kayma miktarına doz oranı (r) denir.

$$\text{Doz oranı (r)} = \frac{\text{antagonist varlığındaki agonist konsantrasyonu}}{\text{antagonist ortamda yokken agonist konsantrasyonu}}$$

- Doz oranı antagonist konsantrasyonu ile lineer olarak artar.
- Bu şekilde ölçülen antagonist afinitesi reseptör sınıflandırmasında kullanılır.

60

Reversibl kompetetif antagonizma II

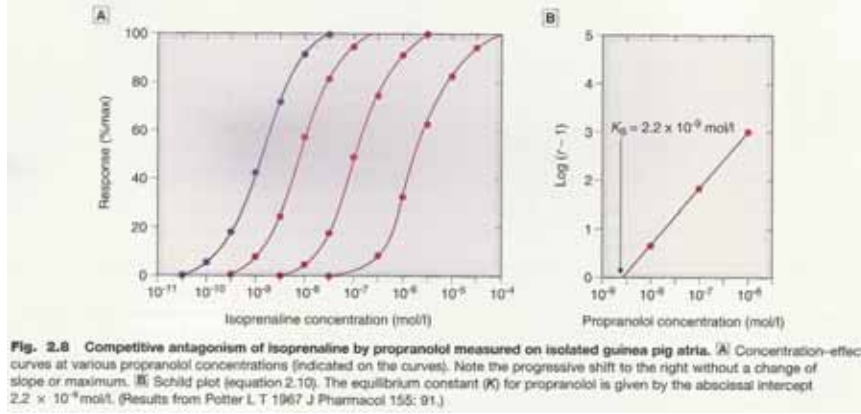


61

Reversibl kompetetif antagonizma III

- **Schild grafiği:** Antagonist konsantrasyonunun logaritması ($\log C$) X eksenine, $\log(r-1)$ Y eksenine alınıp grafik çizilirse tüm noktalar bir doğru ile birleştirilebilir. Bu doğrunun X eksenini kestiği yer doz oranının 2 olduğu yerdir. Çünkü $\log(2-1)=0$ 'dır. Bu noktadaki antagonist konsantrasyonuna K_B denir.
- **K_B :** Doz oranını 2 yapacak kompetetif antagonist konsantrasyonu (sabit bir değer). Teorik olarak (yedek reseptör yoksa) reseptörlerin %50'sinin antagonist tarafından kaplandığı varsayılır.

62



63

Reversibl kompetitif antagonizma IV

- **pA_2** : $-\log K_B$ 'ye pA_2 denir ve antagonistin reseptöre afinitesini gösterir.
Farklı dokularda aynı reseptöre bağlanan belli bir kompetitif antagonistin pA_2 değerleri tüm dokular için aynıdır.
- Doz oranını 10 yapan antagonist konsantrasyonu X_{10} ise, $-\log X_{10}$ 'a pA_{10} denir.
- **Kompetitif antagonizmada:** $pA_2 - pA_{10} = \log(9) = 0.95$

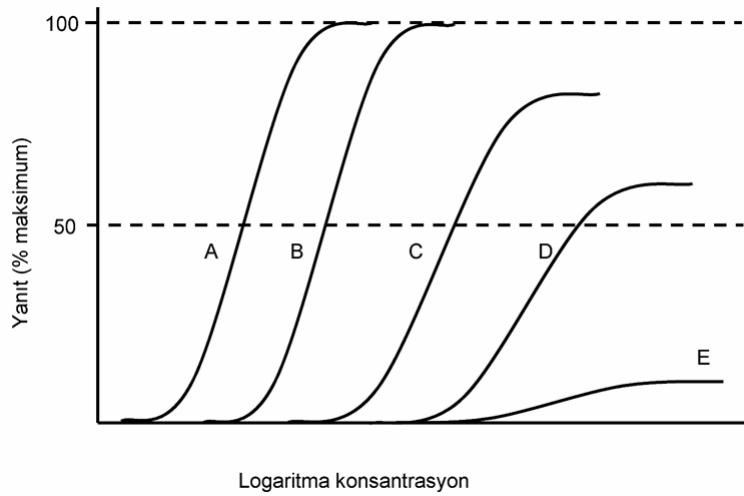
64

Non-kompetitif antagonizma I

- **Non-kompetitif antagonist:** Agonistle aynı bölgeye bağlanmayan antagonistir.
- **İrreversibl antagonizma:** Non-kompetitif antagonizmanın bir türüdür. Antagonistler reseptörlere kovalent bağlarla irreversible olarak bağlanırlar. Bu durumda (yedek reseptör yoksa) agonistin dozu ne kadar arttırılırsa arttırılsın yanıt maksimuma ulaşmaz ve doz-yanıt eğrisinin şekli değişir.

65

Non-kompetitif antagonizma II



66

- **Farmakokinetik antagonizma:** Emilim, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyinde ilaç etkileşimleridir.
- **Fizyolojik antagonizma:** İlaçların birbirlerine zıt fizyolojik etkiler oluşturmalarıdır (örn. noradrenalin ve histaminin kan basıncı üzerine birbirine zıt etkileri).

67

Fizyolojik antagonizma için örnekler

İlaç	Fizyolojik antagonisti
Amfetamin	Klorpromazin, β -blokerler
Barbitüratlar ve narkotik analjeziklerle solunum depresyonu	Kafein, doksapram
β -blokerler	Glukagon, atropin
Efedrin, fenilpropanamin, tiraminin noradrenalin salıverici etkileri	α -metiltirozin
Konvulsif maddeler	Diazepam, volatil anestetikler
Noradrenalin ve benzeri vazokonstriktörler	Kolin esterleri, nitratlar, histamin
Propranolol ve furosemidin antihipertansif etkileri	Aspirin, indometasin
Trisiklik antidepresanlar	Fizostigmin

68

- **Tolerans:** Sürekli kullanıma durumunda ilacın etki şiddetinin giderek azalması ve/veya etki süresinin kısalması nedeniyle başlangıçta verilen dozun giderek arttırılması gereken özel durumdur.
- **Taşiflaksi:** İn vivo ortamda hızla (dakikalar veya saatler içinde) oluşan toleranstır. Amfetamin, efedrin, nikotin ve vasopressin taşiflaksi gelişen ilaçlara örnektir.
- **Aşağı-regülasyon (*down-regulation*):** Agonist ilacın uzun süre uygulanması sonucu etkilediği reseptörün sıklığının giderek azalması.
- **Yukarı-regülasyon (*up-regulation*):** Antagonist bir ilacın uzun süre kullanılmasıyla etkilediği hücrelerdeki reseptör sıklığının giderek artması.
- **Desensitizasyon:** Reseptör sıklığında (sayısında) azalma olmaksızın, hedef hücrelerin verdiği cevabın azalması.
!!! Bu durumlar endojen maddelerle de oluşabilir.

69

Teşekkürler

70