

FARMAKODİNAMİK: İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI, TOKSİK ETKİLERİ, DOZ YANIT İLİŞKİSİ

Öner SÜZER*

Farmakodinamik, ilaçların vücuda ne yaptığı ile ilgilenir. Bu konuda ilaçların etki mekanizmaları, toksik etkileri ve doz yanıt ilişkileri incelenecektir.

İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

İlaç için hedef moleküller

Enzimler: Asetilkolin esterase, kolinasetiltransferaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz, anjiotensin dönüştürücü enzim, karbonik anhidraz, HMG-CoA redüktaz, Dopa dekarboksilaz, monoamin oksidaz, dihidrofolat redüktaz, DNA polime-

raz, DNA sentezini arttıran enzimler, kanın pıhtılaşma kaskadındaki enzimler ilaçlar için hedef molekül olabilir.

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.

İlaçların etkilediği bazı hedefler: enzimler, inhibitörleri, yalancı substratları

Enzimler	İnhibitörler	Yalancı substratlar
Asetilkolin esterase	Neostigmin Organofosfatlar	
Kolinasetiltransferaz		Hemikolinium
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	Selejilin	
Dihidrofolat redüktaz	Trimetoprim Metotreksat	
DNA polimeraz	Sitarabin	Sitarabin
DNA sentezini arttıran enzimler	Azatiyoprin	
Kanın pıhtılaşma kaskadındaki enzimler	Heparin	

İlaçların etkilediği bazı hedefler: taşıyıcılar, inhibitörleri, yalancı substratları

Taşıyıcılar	İnhibitörler	Yalancı substratları
Terminal nörondaki kolin taşıyıcısı	Hemikolinium	
Veziküllere noradrenalin alınması	Reserpin	
Noradrenalin reuptake ₁	Trisiklik antidepresanlar Kokain	Amfetamin α-Metildopa
Proksimal tübüler sekresyon (zayıf asit yapıda maddeler için)	Probenesit	
Henle kulpunda Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ kotransportu	Loop diüretikleri	
Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz pompası	Kardiyak glikozitler	
Mide mukozasındaki proton pompası	Omeprazol	

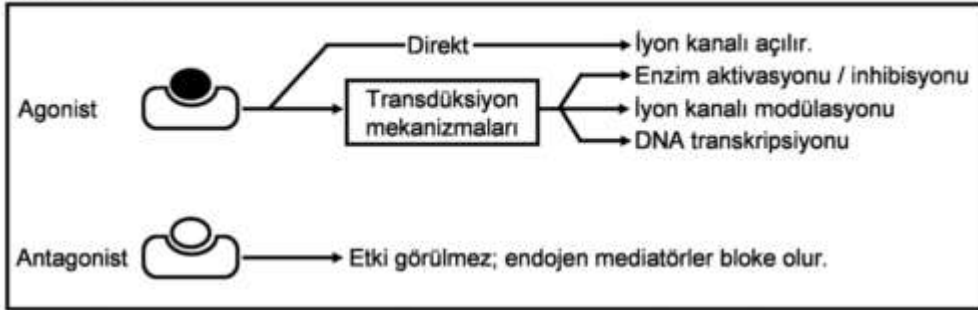
İyon kanalları: Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻ kanalları ilaçlar için hedef molekül olabilir.

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

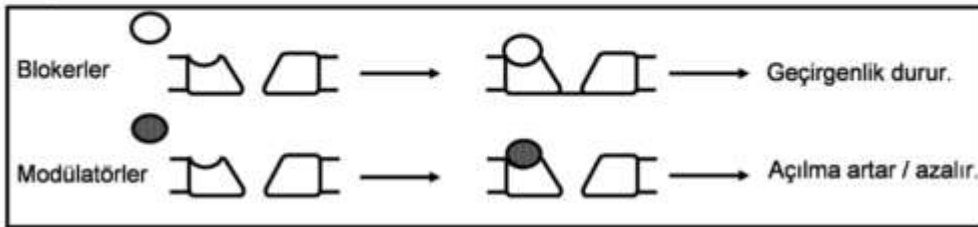
İlaçların etkilediği bazı hedefler: iyon kanalları, blokerleri, modülatörleri

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

A. Reseptörler



B. İyon kanalları

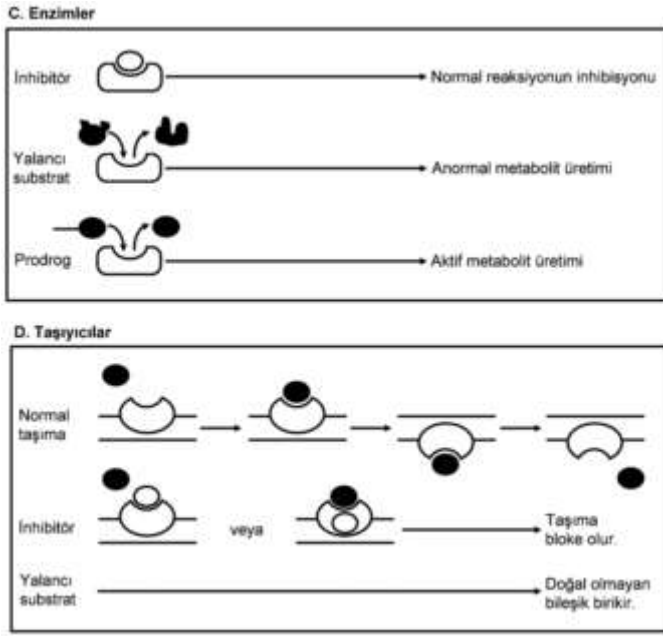


Şekil 1a İlaçların etki mekanizmaları: reseptörler ve iyon kanalları üzerine etkiler. Kaynak 13, Şekil 2.1'den esinlenilerek yeniden çizilmiştir.

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

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



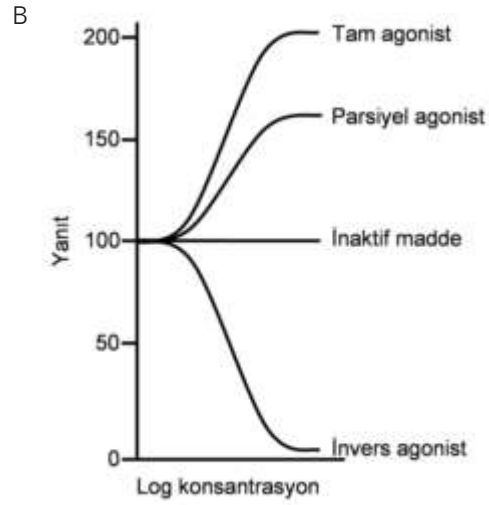
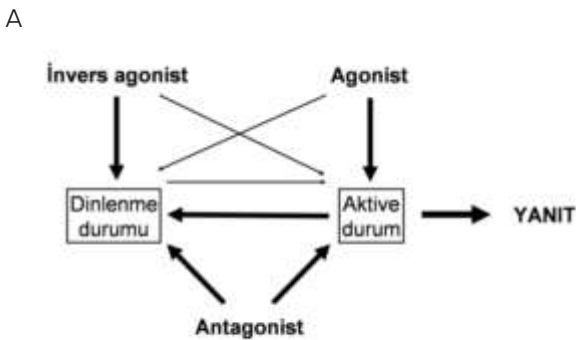
Şekil 1b İlaçların etki mekanizmaları: enzimler ve taşıyıcılar üzerine etkiler. Kaynak 13, Şekil 2.1'den esinlenilerek yeniden çizilmiştir.

RESEPTÖR KAVRAMI

Reseptör: Reseptör endojen ve dışarıdan verilen maddelerin bağlanarak etki gösterdiği hücre yüzeyi veya içinde bulunan hedef makromoleküldür. Okuyucu, reseptörler ve sınıflandırmaları hakkındaki en güncel bilgilere, <http://iuphar-db.org> internet adresini kullanarak ulaşabilir.

Agonist: Bir reseptöre bağlanıp etki oluşturan ilaçtır.

İnvers agonist (ters agonist): Bir reseptöre bağlanıp, reseptörün olağan agonistinin (endojen madde veya ilaç olabilir) yaptığı etkinin tersi yönünde etki oluşturan maddedir (örn. GABA_A reseptöründe benzodiazepin bağlanma bölgesi için β-karbolin). İvers agonizma reseptörün yüksek bazal aktivitesinin olduğu durumlarda daha kolay saptanır.



Şekil 2 Reseptörler için iki durumlu model ile invers agonist, agonist ve antagonistin etkileri.

Normalde ligand ortamda yokken reseptör çok büyük ölçüde dinlenme durumundadır. Bazı yapısal olarak aktif reseptörlerin ortamda ligand yoksa bile önemli bir oranı aktive durumdadır. Agonistlerin aktive duruma afiniteleri daha fazladır ve dengeyi aktive duruma doğru kaydırıp yanıt oluştururlar. İvers agonistler ise tersine dengeyi dinlenme durumuna kaydırıp yanıtı önlerler (veya normalin tersi yönde yanıt oluştururlar). "Nötral" antagonistin her iki duruma da afinitesi eşittir, bu şekilde dinlenme durumu ve aktive durum arasındaki dengeyi değiştirmezler, ancak diğer ligandlarla yarışarak onların bağlanmasını önleyip yanıtı engellerler. Panel A Kaynak 13, Şekil 2.7'den esinlenilerek yeniden çizilmiştir.

Panel B Kaynak 13, Şekil 1.6'dan esinlenilerek yeniden çizilmiştir.

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. EC₅₀ veya pD₂ ile ölçülür. **Efikasite (ilacın etkinliği Emaks):** Bir ilacın oluşturduğu maksimum yanıtıdır.

ED₅₀: Maksimum etkinin %50'sini oluşturan ilaç dozudur.

EC₅₀: Maksimum etkinin %50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonudur.

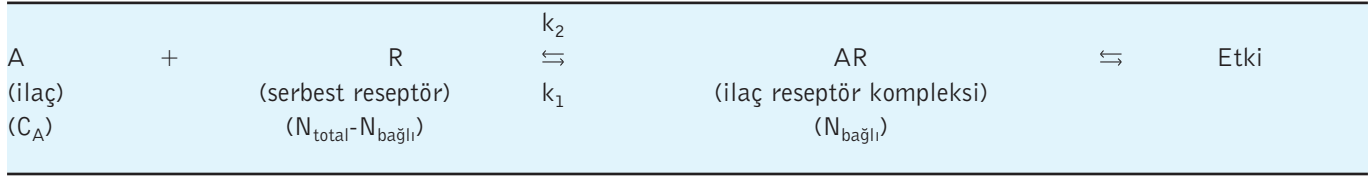
pD₂: -logEC₅₀.

Aşağıdaki formüllerin tümünde ilacın serbest (bağlı olmayan) konsantrasyonu kullanılmıştır.

İlaç etkisinin kinetiği:

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

İlaç-reseptör bağlanma-etki ilişkisi

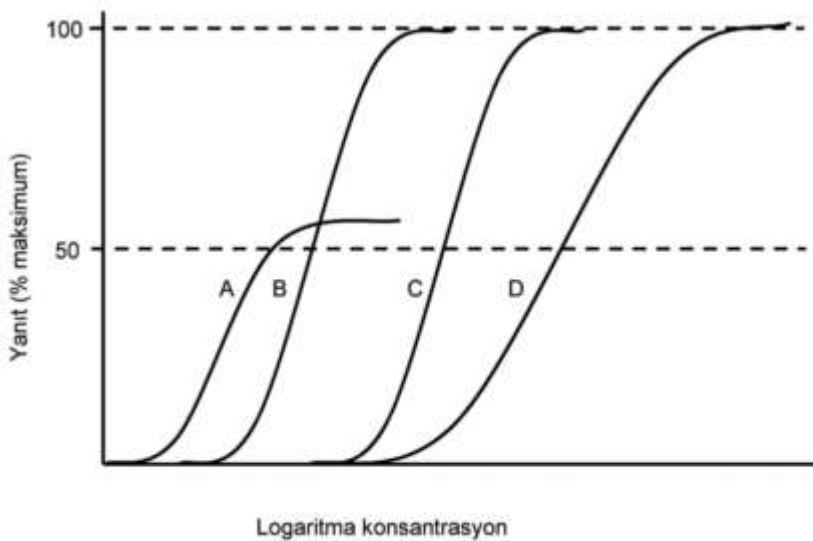


İlaç bağlanmasının kinetiği:

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

İlaç reseptör bağlanma ilişkisi için daha detaylı denklemler

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



Şekil 3 Farklı potens ve efikasiteye sahip dört ilacın doz cevap eğrileri. Yanıt eksenini lineer, konsantrasyon eksenini logaritmik olarak göstermektedir. A ilacı diğerlerinden daha potenttir (etkileri daha düşük konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır) ancak parsiyel agonist gibi davranmaktadır. B, C ve D ilaçlarının efikasiteleri aynıdır, üçü de tam agonist etkilidir; ancak potens sıralamaları şu şekildedir: B > C > D.

Reseptör tiplerine örnekler

Tip 1. Doğrudan iyon kanalına bağlı reseptörler

Bu reseptörler membran yerleşimlidir ve hücrenel etkilerine reseptörlere doğrudan bağlı iyon kanalları (örn. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , 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.

Tip 2. G-protein kenetli reseptörler (GPCR, G-protein coupled receptor)

Bu reseptörler membran yerleşimlidir ve hücrenel etkilerine G proteinleri (bu proteinlere büyük G proteinleri de denir) 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. G proteinleri α (39-46 kD), β (35-39 kD) ve γ (\approx 8 kD) altünitelerinden oluşur. Etkinleştirilme aktivasyonu genellikle ayrışan α -altüniteleri (G_α) aracılığı ile olmasına rağmen $\beta\gamma$ altüniteleri ($\text{G}_{\beta\gamma}$) aracılığı ile de olabilir.

G proteinlerine bağlı ikincil efektör sistemler

G proteinlerinin G_S , G_I , G_O , G_Q ve G_T alttipleri hücre içindeki ikincil efektörleri stimüle veya inhibe edebilir. G proteinlerine bağlı önemli ikincil efektör sistemleri:

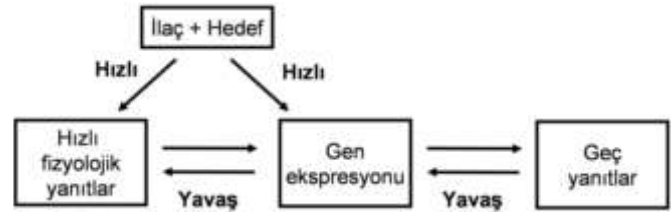
1. Adenilat siklaz (diğer adı adenilil siklaz) ile ATP'den cAMP oluşumu ve protein kinaz A (PKA) aktivasyonu..
2. Fosfolipaz C ile inositol trifosfat (IP₃) ve diaçilgliserol (DAG) oluşumu; kısaca IP₃-DAG yolu.
3. Fosfolipaz A₂ ile eikosanoitlerin oluşumu.
4. İyon kanallarının kontrolü (bazı Na^+ , K^+ , Ca^{2+} kanalları).

Scaffolding (iskele) proteinler: Bu proteinler hücre içi çeşitli proteinleri bir araya getirir ve etkileşimlerini sağlarlar. Böylece sinyalin efektörlere iletilmesindeki özgünlüğünü arttırmaları. 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 mo-

nomerik 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.

Şekil 4 İlaçlara hızlı ve yavaş yanıtlar.



İlaçların çoğu hedeflerine bağlandıktan sonra hızlı fizyolojik yanıtlar oluştururlar, bu hızlı yanıtlar yavaş bir süreçle gen ekspresyonu yoluyla geç yanıtlar yol açabilir. Bazı ilaçlar ise hedeflerine bağlandıktan sonra doğrudan gen ekspresyonuna yol açıp geç yanıtlar oluşturur. İlaçlar ayrıca aynı anda her iki etkiye de yol açabilirler. Şekilde ayrıca gen ekspresyonu ile her iki tip yanıtın da birbiri ile etkileşebileceği de gösterilmiştir. Kaynak 13, Şekil 2.13'den esinlenilerek yeniden çizilmiştir.

Tip 3. Tirozin kinaz veya guanilat siklaza doğrudan bağlı reseptörler

Bu reseptörler membran yerleşimlidir ve hücrenel etkilerine 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.

Tirozin kinaza bağlı ikincil efektör sistemler

İnsülin reseptörü uyarılınca tirozin kinaz stimüle 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.

G proteini	Efektör molekül	Etki	Reseptörler örnekler
G_{i1} , G_{i2} , G_{i3}	Adenilat siklaz inhibisyonu, K^+ kanallarının açılması	cAMP ↓, hiperpolarizasyon	M_2 , M_4 , α_2 -adrenerjik, D_2 , D_3 , D_4 , δ -opioid
G_{olf}	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 cGMP'ye spesifik	IP ₃ , DAG ve Ca^{2+} ↑	M_1 , M_3 , M_5 , α_1 -adrenerjik, H_1 , 5-HT _{1C} , bombesin, prokinetisin (PKR ₁ ve PKR ₂)
G_{t1} , G_{t2}	fosfodiesteraz stimülasyonu	cGMP ↓	Fotonlar (retinada görme süreçleri, fototransdüksiyon, rodopsin)
G_O	Henüz belli değil	İnhibisyon	Bazı muskarinik (beyinde nörotransmitter)

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

Adenilat siklaz/cAMP sistemini kullananlar

cAMP düzeyini arttıranlar

Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)
β -agonistler	Lipotropin (LPH)
D ₁ -, D ₅ -agonistler	Luteinizan hormon (LH)
Folikül stimule edici hormon (FSH)	Melanosit stimule edici hormon (MSH)
Glukagon	Paratiroid hormon (PTH)
Histamin (H ₂)	Serotonin (5-HT ₄ , 5-HT ₅ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇)
İnsan koryonik gonadotropini (HCG)	Tiroid stimule edici hormon (TSH)
Kalsitonin	V ₂ -reseptör agonistleri (ADH)

cAMP düzeyini azaltanlar

α_2 -agonistler	Opioidler
D ₂ -, D ₃ -, D ₄ -agonistler	Serotonin (5-HT ₁)
M ₂ -, M ₄ -agonistler	Somatostatin

IP₃ diaçilgliserol sistemini kullananlar

α_1 -agonistler	M ₁ -, M ₃ - ve M ₅ -agonistler
5-HT ₂	Oksitosin
Anjiotensin II (AT1)	P maddesi
Bombesin	Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)
Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)	Trombosit aktive edici faktör (PAF)
Histamin (H ₁)	V ₁ -reseptör agonistleri (ADH)
Kolesistokinin	

Kinaz veya fosfataz sistemlerini kullananlar

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

Guanilat siklaz/cGMP sistemini kullananlar

Atrial natriüretik peptit (ANP)
Nitrik oksit (NO)

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 yavaşır, saatler içinde ortaya çıkar.

Reseptör sonrası olayları kullanarak etki eden farmakolojik ajanlara örnekler

Pertusis toksini: Gi tipi G proteinleri inaktive eder.

Kolera toksini: Gs'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 siklaz molekülüne bağlanarak bu enzimi doğrudan uyarır.

Fasudil: Rho-kinaz inhibitörüdür. Vasodilatör etkileri nedeniyle anjina pectoris tedavisi için denenmektedir.

KOMBİNE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Sumasyon (aditif etkileşim): En basit anlatım ile, ve maksimal yanıt aşılmadığı düzeylerde, benzer etkiyi oluşturan ilaçlar birlikte verildiklerinde oluşturdukları kombine etkinin, bunların tek başlarına oluşturdukları etkilerin matematiksel toplamına eşit olmasıdır ($1 + 1 = 2$). Örn. 0.5 g aspirin ve 0.5 g parasetamol eşit derecede ağrı kesici etki gösterir. 0.25 g aspirin + 0.25 g parasetamol kombinasyonu (birlikte verilmesi) ile de aynı şiddette etki elde edilir.

Sinerjizm: En basit anlatım ile ve maksimal yanıt aşılmadığı düzeylerde, 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 belli bir 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).

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.

İLAÇ ANTAGONİZMASI

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 şeklindedir. Farmakolojik antagonizma kompetitif veya non-kompetitif türde olabilir (tanımlar için aşağıya bakınız).

Antagonist: Bir reseptöre bağlanıp etki oluşturmayan ilaçtır.

IC₅₀: Maksimum inhibisyonun %50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonudur.

Parsiyel agonist: Bir reseptöre bağlanıp zayıf etki (düşük efikasite) gösteren ilaçtır.

Parsiyel agonistlere örnekler

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

Reversibl kompetitif antagonizma: 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 (bkz. Şekil 5), kayma miktarına **doz oranı** (r) denir.

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.

Schild grafiği: Antagonist konsantrasyonunun logaritması (logC) X eksenine,

log(r-1) Y eksenine alınıp grafik çizilirse tüm noktalar bir doğru ile birleştirilebilir. Bu doğrunun X eksenini kestiği yer

İlaç agonizmaları için örnekler

Birinci ilaç	İkinci ilaç	Kombine 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

Farmakolojik antagonizma için örnekler

İlaç	Farmakolojik antagonisti
Benzodiazepinler	Flumazenil
Histamin	Antihistaminikler
Muskarinik ilaçlar, asetilkolin esteraz inhibitörleri	Atropin
Narkotik analjezikler	Nalokson
Nondepolarizan nöromusküler blokerler	Asetilkolin esteraz inhibitörleri
Sempatometik vazokonstriktörler	α -adrenerjik reseptör blokerleri

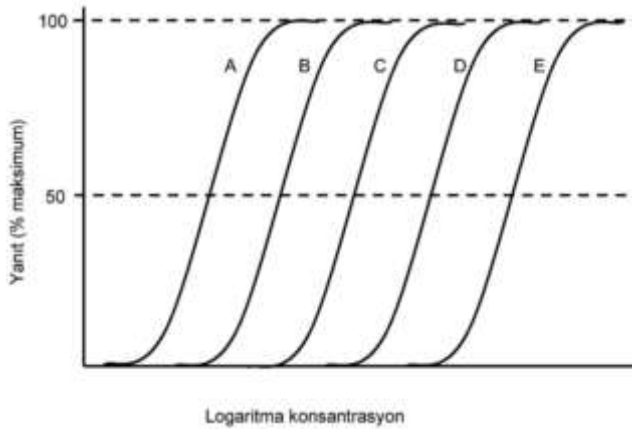
doz oranının 2 olduğu yerdir. Çünkü $\log(2-1)=0$ 'dır. Bu noktadaki antagonist konsantrasyonuna K_B denir.

K_B : Doz oranını 2 yapacak kompetitif antagonist konsantrasyonu (sabit bir değer). Teorik olarak (yedek reseptör yoksa) reseptörlerin %50'sinin antagonist tarafından kaplandığı varsayılır.

X_B : Antagonist konsantrasyonu.

Schild grafiğindeki doğrunun denklemini çıkartırsak:

Doz oranı (r) = $(X_B/K_B) + 1 \Rightarrow \log(r-1) = \log X_B - \log K_B$ (Schild denklemi)



Şekil 5 Reversibl kompetitif antagonizma.

A eğrisi ortamda yokken alınan doz cevap eğrisidir. B, C, D ve E eğrilerinde ortama artan miktarlarda antagonist eklenmiştir, ancak eğri sağa kaysa da maksimum yanıt değişmemiştir. Yanıt eksenini lineer, konsantrasyon eksenini logaritmiktir.

Schild denklemini aşağıdaki şekilde de ifade edebiliriz:

$$\text{Doz oranı } (r) = \frac{[C']}{[C]} = 1 + \frac{[I]}{KI}$$

Burada $[C']$, antagonistin $[I]$ konsantrasyonunun varlığında, daha önce antagonist yokken $[C]$ konsantrasyonunun oluşturduğu etkiyi oluşturmak için verilmesi gereken agonist konsantrasyonunu ifade etmektedir; KI , antagonistin disosiyasyon sabitesidir.

pA_2 : $-\log K_B$ 'ye pA_2 denir ve antagonistin reseptöre görünür (apparent) 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,

Fizyolojik antagonizma için örnekler

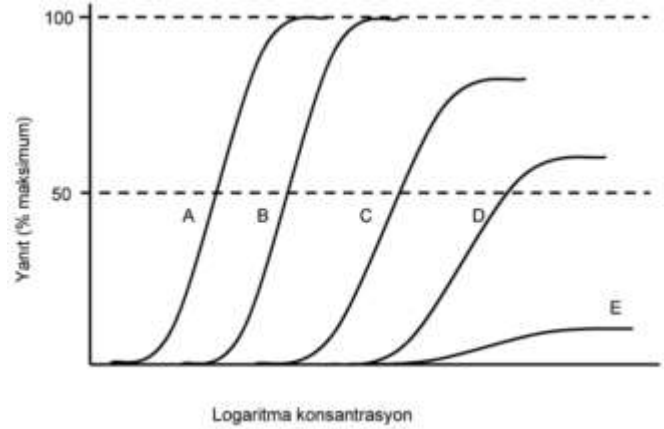
İlaç	Fizyolojik antagonisti
Amfetamin	Klorpromazin, β -blokerler
Barbitüratlar ve narkotik analjeziklerle solunum depresyonu	Kafein, doksapram
β -blokerler	Glukagon, atropin
Efedrin, fenilpropanamin, tiraminin noradrenalin salıverici etkileri	α -metiltirozin
Konvulsif maddeler	Diazepam, volatil anestetikler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

$-\log X_{10}$ 'a pA_{10} denir.

Kompetitif antagonizmada: $pA_2 - pA_{10} = \log(9) = 0.95$

Non-kompetitif antagonist: Bir ligandın varlığında agonist maksimum yanıtını oluşturamıyor ise bu etkileşim non kompetitif antagonizma olarak, ligand ise non kompetitif antagonist olarak tanımlanır.

İrreversibl antagonizma: Ligandın reseptöre irreversible (tersinmez) bağlanması sonucu agonistin reseptöre bağlanamaması ve maksimum yanıtını oluşturamaması durumudur. Non-kompetitif antagonizmanın nedenlerinden biridir.



Şekil 6 Nonkompetitif antagonizma.

A eğrisi ortamda antagonist yokken alınan doz cevap eğrisidir. B, C, D ve E eğrilerinde ortama artan miktarlarda antagonist eklenmiştir. B eğrisinde ortamda yedek reseptörlerin varlığı nedeniyle maksimum etki azalmamıştır, ancak antagonistin artan konsantrasyonlarında maksimum yanıt azalmıştır. Yanıt eksenini lineer, konsantrasyon eksenini logaritmiktir. Kaynak 2, Şekil 2.3'den esinlenilerek yeniden çizilmiştir. Antagonistler reseptörlere kovalent bağlarla irreversible olarak bağlanırlar. Bu durumda (yedek reseptör yoksa) agonistin dozu ne kadar arttırılırsa arttırılınsın yanıt maksimuma ulaşmaz ve doz-yanıt eğrisinin şekli değişir (bkz. Şekil 6). Adrenalin veya noradrenalin ile fenoksibenzamin arasındaki antagonizma buna örnektir.

Fizyolojik antagonizma: İlaçların birbirlerine zıt fizyolojik etkiler oluşturmalarıdır (örn. noradrenalin ve histaminin kan basıncı üzerine birbirine zıt etkileri).

Farmakokinetik antagonizma: Emilim, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyinde ilaç etkileşimleridir.

Toksik maddelere ve kimyasal antagonistlerine bazı örnekler

Toksik etkiler oluşturan madde	Kimyasal antagonisti
Bakır, kurşun, altın	Penisilamin
Civa, arsenik, bizmut, krom, altın, kurşun, antimon	Dimerkaprol (BAL), dimerkaptosüksinik asit
Demir bileşikleri	Deferoksamin
Digoksin	Digoksin antikoru
Heparin	Protamin
Kurşun, çinko, kadmiyum, bakır, mangan	EDTA, penisilamin, dimerkaprol
Nitritler	Metilen mavisi
Organik fosfatlı insektisidler	Pralidoksim, obidoksim
Parasetamol	N-asetilsistein
Siyanür	Methemoglobin (acilen amilnitrit koklatıp ardından İV sodyum nitrit verilerek oluşturulur), hidroksikobalamin
Talyum, nikel	Ditizon

Tolerans: Sürekli kullanıma durumunda ilacın etki şiddetinin giderek azalması ve/veya etki süresinin kısalması nedeniyle başlangıçta verilen dozun giderek artırılması gereken özel durumdur.

Taşifilaksi: İn vivo ortamda hızla (dakikalar veya saatler içinde) oluşan toleranstır. Amfetamin, efedrin, nikotin ve vasopressin taşifilaksi gelişen ilaçlara örnektir.

Aşağı-regülasyon (down-regulation): Bir ligandın (agonist veya antagonist) belirli bir süre uygulanması sonucu etkilediği reseptörün sıklığının giderek azalması.

Yukarı-regülasyon (up-regulation): Bir ligandın (agonist veya antagonist) belirli bir süre kullanılmasıyla etkilediği hücrelerdeki reseptör sıklığının giderek artması.

Desensitizasyon: Bir ilaca verilen hücresel yanıtın azalması. Bu durumlar endojen maddelerle de oluşabilir.

İLAÇLARIN TOKSİK ETKİLERİ

İlaçların toksik etkileri 5 kategoride incelenebilir:

- Yalın toksik etkiler:** İlaçların terapötik etkilerine benzer şekilde ve bazen de aynı etki mekanizmasıyla oluşan yan etkilerdir.
- Özel toksik etkiler:** Karsinojenik, mutajenik ve teratojenik etkilerdir.
- İlaç alerjisi:** İlaça bağlı immün reaksiyon sonucu oluşan etkilerdir (Tip I, II, III, IV reaksiyonlar ve immün reaksiyon olmayan ancak histamin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olmayan fakat alerjik reaksiyonlara benzeyen anafilaktoid reaksiyonlar).
- Dayanısızlık reaksiyonları:** Hastada var olan bir hastalığa bağlı ilacın belirli etkilerine daha dayanısız olmasıdır.
- İdiyosenkrazi ve genetik farklılıklar:** Yukarıdaki yan etki tipleriyle açıklanamayan ve genellikle daha nadir görülen rutin olarak beklenmeyen yan etkilerdir. Bu tür yan etkilerin bir kısmı için genetik açıklamalar getirilmiştir.

LD₅₀ (medyan letal doz): Uygulananların %50'sini öldüren ilaç dozudur.

TD₅₀ (medyan toksik doz): Uygulananların %50'sinde toksik etkiler gösteren ilaç dozudur.

Terapötik indeks: Maksimum non-toksik doz / minimum efektif doz

Başka bir tanımla da: Terapötik indeks = LD₅₀ / ED₅₀

Standart güvenlik sınırı = $[(LD_{10} / ED_{99}) - 1] \times 100$
(Bir ilacın toksisitesi ve güvenilirliğini iyi gösteren bir parametredir.)

İlaç alerjisi için kriterler

- Alerjik reaksiyonlar hastaların küçük bir kısmında görülür ve hayvan çalışmalarında öngörülemez.
- Klinik bulgular ilacın farmakolojik etkilerine benzemez.
- Eğer ilaç ile daha önce karşılaşılmaşıysa alerjik semptomlar nadiren 1 haftadan önce ortaya çıkar.
- Anafilaksi, ürtiker, astım, serum hastalığı gibi tipik alerjik reaksiyonlar oluşabilir. Ancak, farklı tipte deri reaksiyonları, ateş, eozinofilik pulmoner infiltrasyon, hepatit, interstisyel nefrit, lupus sendromu da oluşabilir.
- Reaksiyonlar ilacın çok küçük dozlarıyla oluşturulabilir, benzer kimyasal yapıya sahip ilaçlar arasında çapraz reaksiyon oluşabilir.
- Eozinofili şart değildir, varsa tanıda yardımcıdır.
- Genellikle ilaç kesildikten birkaç gün sonra gerilerler.

KAYNAKLAR:

(aşağıda okuyucuya kitapçığın ana kaynakları dışında yararlanılması için önerilen konuya özel ek kaynaklar yer almaktadır)

- Abbraccio MP, Burnstock G, Boeynaems JM, Barnard EA, Boyer JL, Kennedy C, Knight GE, Fumagalli M, Gachet C, Jacobson KA, Weisman GA. International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3): 281-341.
- Brasier AR. The NF-kappaB regulatory network. *Cardiovasc Toxicol.* 2006;6(2):111-30. <http://www.iuphar-db.org/index.jsp>; erişim tarihi 12 Ekim 2007
- Michael Spedding, Steve M Foord, Franz Hofmann. Current status of drug receptor nomenclature: receptor closure? The role of NC- IUPHAR. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004 May;13 (5):461-4.