

FARMAKOLOJİ 2

DERS NOTU

I.DÖNEM TAMAMI

(2010-2011)

ÖZGÜN FOTOKOPİ

TEL : (0216) 450 13 58

OTAKOİDLER

Hücreler Arası İletişim Tipleri:

* Hücreler arası iletişim türleri iktidir. Bunlar.

1-Nöral İletişim

- Nöromediyatörlerle sağlanır.

2-Endokrin İletişim

- Genel iletişim
- Parakrin iletişim
- Otokrin iletişim

NOT = Nöroendokrin iletişim

Otakoidler = Nöroregülatör ve hormonlar dışında kalan hücrelerde sentez edilip depolanarak salırdan sonra veya sentez edilip depolanmadan hemen salırdan ve yakın çevresindeki hücreleri etkileyen endojen aktif maddelerdir.

Otakoidler = Lokal hormonlar = otoparmakolojik maddeler.

1- Otakoidler dolaşıma geçmezler.

2- Dolaşıma geçseler bile hızla yıkılırlar veya akciğere girerler orada tutulurlar.

3- Otakoidler kanta taşınarak etki oluşturmazlar.

- Histamin
- Serotonin
- İkil kalansitler
- Kininler
- İndotelinler
- Nitrik oksit
- Angiotensinler

Otakoidler

NOT = Arkadaşlar farmakoloji-2

özetleri tam değildir. Vize öncesi "Kanser ilaçları" adlı konu eksiktir. Vize sonrası da ilk 7 konudan sonrakilerin özeti yoktur.

Histamin;

* β -imidazoloetilamin yapısında, hidropolik, basit bir amindir.

* Histidin, histidin dekarboksilaz tarafından dekarboksillenmesi ile histamin sentezlenir.

** Histaminin bulunduğu yerler;

- 1- Mast hücrelerinde
- 2- Bazofil lökositlerde
- 3- Mide mukozasındaki histaminositlerde
- 4- Beyindeki bazı nöronlarda

** Histaminin depolanması ve salınım yolları;

- 1- Antijen - IgE yoluyla salınım
- 2- Kimyasal uyarılar (örneğin tubkürosin) aracılığıyla salınım
- 3- mekanik hasar yoluyla salınım

** Histaminin fizyopatolojik etkileri;

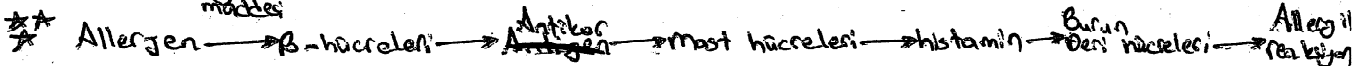
- 1- Fiziksel faktörlere bağlı olarak alerjik reaksiyonlar
- 2- Besinlerle birlikte alınan yüksek miktarda histamin, besin zehirlenmesine neden olup bulantı, kusma yapabilir.

3- Cilt ve sistemik mastositlerde, vücutta aşırı histamin ve diğer otakoidler oluşur. Bunlar hipotansiyon, ishal, artıklar, kasıntı yapabilir.

4- Ksenobiyotiklere karşı oluşan alerjik reaksiyonlarda, histamin salırdığı için oluşur.

(ibg, venom)

böceğin toksik maddesi



HISTAMİN

5- Histamin konjonktivada kızamıklık ve gözyaşı salgısında artar.

Histaminin etkileri:

- 1- Kaşınma
- 2- Hapsizme
- 3- Sekresyon artışı
- 4- Konjestiyon → Azırı kanlanma

Histaminin bulunduğu yiyecekler:

- 1- Süt ve süt ürünleri
- 2- Leptanak
- 3- Patlıcan, domates
- 4- Çikolata

Histaminin Reseptörleri:

H1 Reseptörleri:

- * Damar yataklarında vazodilatasyon
- * Solunum yollarında bronkokonstriksiyon
- * İntestinal düğ kasta konstriksiyon
- * Sinir uçlarında şiddetli kaşıntı
- * Kalpte kontraktilite azalır. (kasılma)

H2 Reseptörleri:

- * Damar yataklarında vazodilatasyon
- * Solunum yollarında bronkokonstriksiyon
- * Midede Asit+pepsin salgusu artışı
- * Kalpte kontraktilite artışı

H3 Reseptörleri:

- * SSS'nde akson ucbirin da

Histaminin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi:

- * Vazodilatasyonla kan basıncını düşürürler ve baroreseptörler refleks taşikardiye neden olur.
- * Kosoner kan akımı artar.

H2 (+) inotrop
(+) kromotrop

H1 (-) inotrop

H3 (-) kronotrop
(-) dromotrop

Negatif dromotrop etki ve otomasitenin artması aritmije neden olabilir.
(H1-H2)

Histaminin Soku:

- * Yüksek dozda alınan vepa anafilaksi sonucu ağrıya çıkan histamin kan basıncında ani bir düşüş yapar. Kılcal damarlar vazodilatasyona girer ve kan kılcal damarlarda birikir.
- * Damarın permeabilitesi artar ve damardaki kan, hücreler arası bölgeye geçer.
- * Dolaşımdaki kan hacmi azalır, venöz dönüş azalır. Kalpten çıkan kan (kardiyak çıkış) azalır.
- * Vazodilatasyon → Kan basıncında düşme → Kapiller permeabilitede artış → Ödem
↓
Kalpte repleks taşikardi
- * Histaminin kandaki konsantrasyonunu artar ve hipovolemi ve histamin soku görülür.

Lewis'in 3'ü Cevabı

- 1- Vazodilatasyon → Kızamıklık
- 2- Kapiller permeabilite artışı → Ödem
- 3- Aferent sinir uçlarının stimülasyonu → Kaşıntı,
Sinir hücresinden P maddesi salınır.

Histaminin Bronş Dış Kası Üzerine Etkisi:

- * Bronş dış kasında hem H1 hem de H2 reseptörleri bulunur.
- * Bronş dış kasındaki H1 reseptörleri bronkokonstriksiyon yapar.
- * Bronş dış kasındaki H2 reseptörleri bronkodilatasyon yapar.
- * Bronşlarda H1 reseptörleri fazla olduğunda bronkokonstriksiyon yapar.

Aferent Sinir = Uyarıları çevrede merkeze taşıır.

Makrobronşiyal dış kaslar üstüne etkisi:

- * H1 aferent sinirlerde nöronal stimülasyon yapar. Vajal reflekle bronşlar büzülür. (konstriksiyon)
- * PGF2α, Tromboksan A2 gibi bronkokonstriktör maddelerin salınmasını artırır.
- * H2, PGF ve Katekolaminlerin salınmasını artırarak bronkodilatasyon yapar.
- * H3, kalinerjik sinir hücrelerinin uçlarından Ach salınımını azaltarak bronkodilatasyon yapar.

Histamin:

- * Kolinergik sinir ucundan Ach salınımını artırır. (Bronkokonstriksiyon etki)
- * Otonom ganglionlarda yarı ile surrenal medulla katekolamin salınımını artırır.

Histaminin Diğer Düz Kaslar Üstüne Etkisi:

- * Bağırsak düz kaslarını büzer. (H₁)
- * Bağırsakların, tonus ve motilitesini artırır. (H₁)
- * İnsan ve diğer memeli uterusunun düz kasını büzer. (kasar.)
- * Sıcan uterusunda H₂'ler gevşetir.

NOT = H₁'lerin kaslar üzerine genelde konstriksiyon etkisi var.

Dış Salgı Bezleri Üzerine Etkileri:

- * Paryetal hücreleri uyatarak midenin asit ve pepsin salgısını H₂'ler artırır.
- * Toksik gaz yası, bronş ve barsak mukabası bezlerinin salgılarını H₁'ler artırır.
- * Pankreas salgısını artırır.
- * H₁'ler dış salgı bezlerinde kolinergik sinir hücrelerinden Ach salınımını artırır. (Bronş düz kasında gibi etki etmiyor.)

Histaminin Diğer Etkileri:

- * Cilt içine enjeksiyon → Yanma hissi
- * Cilt altına enjeksiyon → Ağrı
- * Hipotalamusa enjeksiyon → Hipotermi, susama ve antidiürez
- * Area postrema enjeksiyon → Kusma
- * Lateral ventr. küll içine enjeksiyon → sempata adrenal hiperaktivite (H₁) sebep olur.
- * Adrenal medulladan katekolamin salınımını artırır. Bu durum feokromasitomali hastalarda kan basıncında yükselme yapar.

Histamin Preparatları ve Kullanılırları:

- * Histamin genellikle fosfat ve dihidroklorür tuzları şeklinde teşhis amaçlı ile kullanılır. Bu teşhisleri;

Alkolhidri teşhisi
Feokromasitoma teşhisi
Meniere hastalığı
Diyusal innervasyonun belirlenmesi

Bebihistidin klorür

- * İç kulakdaki mikrosirkülasyonu düşeltir.
- * Meniere hastalığında

Betahistal

- * H₂ reseptörlerine selektiftir.
- * mide asit salgısını daha az yor etkiye daha fazla sahiptir.

Histamin Preparatlarının Yan Etkileri:

- * Hipotansiyon
- * Refleks taşikardi
- * Bronkospazm
- * Kızamıklık

- * Alkolhidri teşhisi
- * Feokromasitoma teşhisi
- * Aferens sinirlerin kesilmesi durumunda diyusal innervasyonu belirlemede

Histamin Preparatlarının Kontrendike Olduğu Durumlar:

- * Astım
- * Peptik ülser
- * Gİ kanamaları

Histamin Preparatları:

- * H₁ reseptör blokörleri
- * H₂ reseptör blokörleri
- * Mast hücresi stabilizatörleri

Antihistaminikler

Histamin H₁ reseptör Blokörleri:

* İkinci kuşak.

- 1. Kuşak
- 2. Kuşak.

* Birinci kuşak antihistaminikler kan-beyin bariyerini geçerler ve sedasyon oluştururlar.

* Parasempatik etki gösterirler.

* Dose arttıkça selektiflikleri azalır.

* Yüksek dozlarda lokal anestezi oluştururlar.

* İkinci kuşak (modern) antihistaminikler kan-beyin bariyerini geçemezler ve sedasyon oluşturmazlar.

** H₁ Reseptör Antagonistleri:

- Fenotipazin Grubu (Prometazin)
- Etanolamin Grubu (Difenhidramin)
- Piperazin Grubu (Hidoksizin)
- Alkilamin Grubu (Klorpentamin)
- Etilendiamin Grubu (Tripelemin)
- Piperidin Grubu (Feksopenadin)

Setrizin → Sedasyon yapmaz.

Hidroksizin
Fenitamin
Prometazin } Sedasyon yapar.
(Ebru amirle bitenler sedasyon yapar)

* Lipofilik bileşiklerdir.

* mide-bağırsak kanalından iyi absorbe olurlar.

* İlk geçiş etkisine uğradıkları için biyoyararlanımları iyi değildir.

* Plasma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar. (max. kons. 2-3 saat sonra)

* Piperidin türevleri hariç diğerleri kan-beyin bariyerini kolay aşarlar.

* Karaciğerde metabolize olurlar ve CYP450 enzimini indükler.

* H₁ reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı etkileri antagonize ederler. (Yani ters etki)

* Ürtiker ve ödemli önterler, yanma ve kaşıntıyı giderirler.

* Lewisin güçlü cevabını önterler.

* Adrenal medulladan katekolamin salınmasını inhibe ederler. (Noradrenalin ve adrenalin) (Parasempatik etkileri etkiler)

* Anafilaktik reaksiyonları antagonize ederler.

* Tükürük ve bronş mukosa bezlerinin salgılarını azaltırlar. (Histaminle ters etki histamin artırır.)

* Uyukluk ve sedasyon yaparlar. (SSS depresyonu)

Dolgu farmakolojik etkileri:

* Vestibüler aferent sinir blokajı yaptığı için baş dönmesini engeller. (Prometazin) (Meniere hastalığı taşit tutması)

* Kemoreseptör trigger zone'u inhibe ederler böylece kusma engellenir.

* Antiparkinson etkileri vardır.

* Yüksek doza SSS stimülasyonu yaparlar. (Uyukluk, sedasyon) Lokomotor aktiviteyi artırabilir.

* Lokal anestetik (prometazin) ve antiaritmik etki gösterebilirler.

* Parasempatik etki gösterirler.

H₁ Reseptör Blokörlerinin Kullanılış Yerleri (Antihistaminik)

- 1- Anafilaktik reaksiyonlar
- 2- Allerjik rinit
- 3- Nezle
- 4- Böcek sokmaları
- 5- Hareket hastalığı (meniere)
- 6- Emezis (kusma)
- 7- Parkinson

Allerjik Rinit

- 1- Belirtileri; burun akıntısı, hapşırma burun kaşıntısı, burun tıkanıklığı, kabarmada azalma, konjunktivit v.s.
- 2- Yorgunluk, algılama güçlüğü, uyku bozukluğu yapabilir.
- 3- Sinüzit, orta kulak iltihabı ve astım- la beraber oluşabilir.

H₁-Reseptör Blokörlerinin Yan Etkileri:

- 1- SSS etkileri; sedasyon yusukluk, baş dönmesi, ataksi
- 2- Parasempatolitik etkiler; Ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, kabızlık, taşikardi
- 3- Kardiyovasküler etkiler; ventriküler aritmi (terfenadin)
- 4- Allerjik dermatit (ürtiker, lezyon, cilt döküntüsü), fotosensitizasyon
- 5- Agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni, hemolitik anemi
- 6- Akut zehirlenme; SSS stimülasyonu, yusukluk, aritmi, koma
- 7 mutagenite (+?), karsinojenite (-), teratojenite (+?)

idrar retansiyonu = idrar yapamama sebebiyle mesanede aşırı idrar toplanması.

H₁ Reseptör Antagonistlerinin Tedavide Kullanılan Yan Etkileri

- * Prometazin = Antiemetik
- * Meklitizin = Antiemetik, vertigo
- * Hidroksizin = Antiemetik, sedasyon, anksiyolitik

1. Kuşak H₁ Antagonistlerinin Yan Etkisi

- 1- SSS = Sedasyon
- 2- GL = Ağız kuruluğu, konstipasyon (kabızlık)
- 3- Genitüriner = idrar retansiyonu
- 4- KVİ = Taşikardi, kardiyak aritmi, postural hipotansiyon
- 5- Dğer = Görme bulanıklığı

NOT = Birinci kuşak H₁ Antagonistleri;

- muskarinik ACh reseptörleri
- α-Adrenoreseptörler
- Serotonin reseptörleri
- Dopamin D₁ reseptörleriyle
- Corprol - reaksiyon oluşturur.

2. Kuşak H₁ Antagonistleri:

- * Piperidin türevleri: 2. kuşak antagonistlerini oluşturur.
- * Kan-beyin bariyerini çok geçirirler
- * Sedatif ve antikolinergik etkileri zayıftır.
- * Terfenadin, fekspenadin, loratadin, setrisin, siproheptadin bu grup içindedir.
- * Terfenadin kardiyak aritmi yapar.

Fekspenadin

- * Allerjik rinit

Loratadin

- * Allerjik rinit
- * Kronik idiyopatik ürtiker

Setrisin

- * Allerjik rinit
- * Kronik idiyopatik ürtiker.

H₁-Reseptör Blokörleri: Kimyasal Yapılarına Göre

Etanolamin Türevleri

Etanolamin Türevleri

- * Güçlü antihistaminik, sedatif, antikolinergik etki
- * Taşit tutması, parkinson
- Dipenhidramin
- Dipenhidrinat
- Karbinoksamin
- Doksilamin
- Klorfenoksamin

Fenotiazinler

- * Güçlü antihistaminikler sedatif, antikolinergik
- Antiemetik
- Prometazin
- Meklitizin

Etilendiamin

Etilendiamin Türevleri

- * Güçlü antihistaminik ve belirgin sedatif
- Antazolin
- Mepiramin
- Tripteramin

Alkilamin

Alkilamin Türevleri

- * Zayıf antihistaminik
- * Zayıf sedatif etki
- Akrivastin
- Deslorfenamin
- Benfenamin
- Dimetinden
- Triprolidin

Piperazin Türevleri

- * Uzun etki süreli
- * Zayıf sedatif ve antikolinergik etki
- Buklizin
- Meklitizin
- Sinarazin
- Hidroksizin
- ** Sonu-2'in olanlar