

Farmakoloji Dönem 3 Komite 1

Farmakolojiye Giriş

Spotlama
Metodu

- **Faz 0:** Klinik öncesi - Tarama Testleri - Lab - Hayvan Deneyleri
- **Faz 1:** Sağlıklı Gönüllüler - Güvenli Doz Aralığı
- **Faz 2:** Kısıtlı sayıda hasta - Terapötik İndeks
- **Faz 3:** Çok merkezli - Çok Sayıda - Plasebo
- **Faz 4:** Pazarlama sonrası
- **İlaç Etkisinin Temel Özellikleri**
 - Selektivite
 - Geçicilik
 - Doza Bağımlılık
- **Farmakodinamik:** İlaç vücuda ne yapar?
- **Farmakokinetik:** Vücut ilaca ne yapar?
- **Kemoterapi:** İlaç patojene ne yapar?
- **Toksikoloji:** İlaç - Kimyasal Madde toksik mi?
- **Farmakoterapi:** Tedavide ilaç nasıl kullanılır?
- **Öngörülse Farmakoloji:** Hayvan deneyinden insan etkisi çıkarımı yapmak
- **Farmakovijilans:** Pazarlanmış ilacın güvenilirlik yönünden izlenmesi
- **Farmakoekonomi:** Tedavi maliyeti
- **Farmakogenomik:** Genetiğe göre bireysel etki farklılıkları
- **Klinik Farmakoloji:** Yeni ilaç geliştirme
- **Radikal:** Patojeni yok et
- **Septomatik - Palyatif:** Semptomu yok et / gizle
- **Koruyucu - Profilaktik:** Hastalıktan koruyucu (aşı)
- **Yerine Koyma - İkame:** Adı üstünde 😊

İlaç Metabolizmasında Görevli Enzimler

Konu Metodu

▼ Farmakokinetik Enzimler

▼ Sitoplazma Enzimleri

▼ N - Asetil Transferaz

- Asetilasyon
- ▼ **Yavaş**
 - Isoniazid → Periferik Nöropati
- ▼ **Hızlı**
 - Isoniazid → Hepatotoksik
 - Isoniazid'in Tbc etkinliği **düşer**

▼ Dihidropirimidin Dehidrojenaz (DPD)

- 5 - fluorourasil Metabolizması

▼ Yavaş

- 5 - fluorourasil **yan etkileri ölümcül**

▼ Tiopurin - S - Metil Transferaz

- Tiopurin (tioguanin vb.) metabolizması

▼ Yavaş

- Hematopoetik Toksikite

▼ Glukoronozil Transferaz (UGT -1A1)

- Bilirubin Metabolizması

▼ Yavaş

- Nonkonjuge Hiperbilirubinemi



Gilbert Sendromu

Grigler - Najjar Sendromu

▼ Psödokolinesteraz

- Suksinil Kolin metabolizması

▼ Yavaş

- 100 kat daha yavaş
- **Uzun süren Suksinil Kolin Apnesi**

▼ KOMT

- Katekolamin (dopa ve analogları) metabolizması

▼ Mitokondri Enzimleri

▼ CYP2D6

- beta-Blokörler, Antidepresanlar, Antipsikotikler, Opioid Analjezikler, **Debrizokin ve Nikotin**

▼ İnhibitörleri

- Kinidin
- Paroksetin

▼ Yavaş

- Kodeinin analjezik etkisi azalır
- Antidepresanların etkisi artar

▼ CYP2C19 (S-Mefenitoin)

- PPI, Diazepam, Antidepresanlar

▼ Aktivasyon yaptığı ilaçlar

- Imipramin → Desipramin
- Proguanilin → Sikloguanilin
- Klopidoğrel'in aktivasyonu

▼ Yavaş

- Mefenitoin Toksisitesi
- Klopidoğrelde doz artımı

▼ CYP2C9

- NSAII, Varfarin, Fenitoin
- **Varfarin** hemoraji riski
- **Fenitoin** Toksisitesi
- ▼ **Tolbutamid** hidrosilasyonu
 - Kardiyotoksiste
 - Hipoglisemi

▼ CYP2A6

- **Nikotin Metabolizması**
- Halojenik Zehirli maddeler ve ilaçlar ve bunlara benzer etki gösterenler
- ▼ **Polimorfizmi**
 - Sigara İçme Tutumu
 - AC CA Yatkınlığı

▼ CYP1A2

- Aril Karbon Hidrosilazlar

▼ CYP3A4

- Neredeyse **tüm ilaçlar**
- En çok **genetik polimorfizm**

▼ Farmakodinamik Enzimler

▼ Faktör 10

- **Koagülasyon** yolağında **Prtrombin** → **Trombin**
- **Yavaş**
 - **Varfarin** Tolerans

▼ NADPH Bağımlı Methemoglobin Redüktaz

- **Yavaş**
 - Nitritler, Nitrozaminler, Anilin Türevi Analjezikler
 - **Methemoglobinemi** → **Siyanoz**

▼ Ryanodin Reseptörü

- SR'den Ca salınımı ve geri alımı
- **Yavaş**
 - **Halotan - Inhalasyon Anestezikleri - Suksinilkolin**
 - Malign Hipertermi
 - Kas Rijiditesi

▼ Glikoz - 6 Fosfat Dehidrojenaz (G-6-PD)

- Antihemolitik
- **Yavaş**

İlaç Etkileşim Örnekleri

Cornell Metodu

Etkileşim

- GIS Motilitesini Artışı ile Absorbsiyonu Artanlar
- Kimyasal Antagonizma
- GIS pH Antagonizması
- Taşıyıcı Bağımlı Antagonizma
- GIS Kanal Floresı Üzerinde Antagonizma
- Barsak Duvarında p-Glikoprotein ve CYP3A4 Üzerinden Antgonizma
- Plazma Proteinlerine Bağlanma Üzerinden Antagonizma
- Dokuda Bağlanma Üzerinden Antagonizma
- Dağılım Hacmi Üzerinden Antagonizma
- İtraş Proteinleri Üzerinden Antagonizma
- Tubuler Sekresyon Üzerinden Antagonizma
- Enzim İndüksiyonu
- Enzim İnhibisyonu
- Hepatik Klirens Üzerinden Antagonizma

Örnek

- Metoklopramid, Parasetamol
- Tetrasiklinler - Metal Bileşikleri
- Antiasidler - B12
- Folik Asid - Fenitoin
- Tetrasiklinler - Oral Antikoagülanlar
- Hypericum Perforatum
- Varfarin - Aspirin/Sülfonamidler
- Kinidin - Digoksin
- Oral Kontraseptifler - Fenitoin
- Probenesid - Zidovudin/Valproat/Etoposid/Penisilin
- Penisilin - Probenesid
- Barbitürat - Kalsiyum Kanal Blokörü/beta-Blokör
 - Alkol - Parasetamol
- Fluoksetin/Paroksetin(SSRI) - Propranolol, Metoprolol, Karvedilol (beta-Blokör)
- Propranolol - Lidokain

▼ İlaç Etkileşim Türleri

Konu Metodu

▼ Farmakolojik Antagonist

- Aynı reseptör
- Ters etki
- **Kompetitif** —> Yarışmalı inhibitör
- **non-Kompetitif** —> Yarışmasız İnhibitör

▼ Fizyolojik Atagonizma

- Farklı Reseptör
- Ters Etki

▼ Kimyasal Antagonizma

- Birbirleri ile kimyasal reaksiyon
- Nötralizasyon

▼ Parsiyel Agonist

- Tek Başına agonist
- Güçlü Agonistle beraber antagonist
- **Farmasötik Etkileşme:** İki ilacın verilmeden önce karıştırılması esnasında çökelti oluşumu
- **Farmakodinamik Etkileşme:** İki ilacın birbirlerinin etkisini artırması ya da azaltması

- **Farmakokinetik Etkileşme:** İki ilaçtan birinin diğerinin taşınımını,absorbsiyonunu veya atılımını azaltması/artırması
- **Farmakolojik Etkileşme:** Aynı reseptör veya enzim üzerinde etkileşme
- **Fizyolojik Etkileşme:** Farklı reseptör veya enzim üzerinden ya da farklı mekanizmalar üzerinde etkileşme
- **Kimyasal Etkileşme:** Şelat oluşumu - İlaçların kendi arasında tepkime vermesi

Eikozanoidler

- **Inflamasyonun Temel Paternleri**
- **Fosfolipaz A2:** Enzimde **hız kısıtlayıcı** basamak
 - Glikokortikoidler → inhibitör

Lipoksijenaz	Siklooksijenaz (COX)	CYP450 Monoksijenaz
Lipoproteinler	Prostasiklin	Epoksit
Lipoksinler	Prostaglandin	
	Tromboxan	

Tablo Metodu

Trombosit	Endotel	Lökosit
Lipoksijenaz - 12	Lipoksijenaz - 15	Lipoksijenaz - 5
COX	Prostaglandin	

Tablo Metodu

▼ Prostasiklinler

Konu Metodu

▼ PGE ve PGF

- Lokal metabolizasyon ya da Akciğer'den matabolizasyon
- **IV İnfüzyon** → Uterusta **oksitosik etki** → Gebede **Abortus/Doğum**
- Mide asidi inhibisyonu
- Trombosit Agregasyonu inhibisyonu
- Hiperaleji
- Ateş

▼ PGI

- Karaciğer ve Böbrekte metabolizasyon
- Vazodilatör
- Sitoprotektif
- Trombosit İnhibisyonu
- Hiperaleji

	PGE	PGF	PGD	PGI	TxA2
Damar	Vazodilatasyon	Vazokonstriksiyon	Renal Vazodilatasyon - Pulmoner Vazokonstriksiyon	Vazodilatasyon	Vazokonstriksiyon
Bronş	Bronkodilatasyon	Bronkokonstriksiyon	Bronkokonstriksiyon	Eliminasyonu bronşta	————
Koagülasyon	PGE1 antiagregan PGE2 agregan			Antiagregan	Agregan
GIS	Antisekretuar	Motilite Artışı		Antisekretuar	
Parasempatik Sistem	Ach salımı → Aktivasyon		Ach salımı → Aktivasyon	Ach salımı → Aktivasyon	

Tablo Metodu

	PGE	PGF	PGD	PGI	TxA2
Sempatik Sistem	NA inhibisyonu → Inhibisyon		NA inhibisyonu → Inhibisyon	NA inhibisyonu → Inhibisyon	
Ağrı	Hiperajeksi			Hiperajeksi	
Ateş	Hipertermi				

Eikozanoidlerin Analogları

Cornell Metodu

Eikozanoid Analogları

- Dinoproston ve "prost" ile bitenler
- Alprostadil
- Epoprostenol Sodyum
- Ilaprost ve Sikaprost
- Latanoprost
- Mizoprostol

Tedavide Kullanım Alanları

- Abortus ve doğum eylemini başlatma
- Ductus Arteriosus kapanmasını önler
- Antiagregan
 - Kalp - Damar Cerrahi
 - Hemodiyaliz
- Periferik vasküler hastalıklar
- PGF Analogları
 - Açık Açılı Glukom
- PGE Analogları
 - Antiülser

Enzim Yolakları

Haritalama Metodu

COX Inhibisyonu → Araşidonik Asit Artışı →

- Mide Mukoza Sekresyonu Azalması → GIS Hasarı
- Lipoksijenaz Aktivasyonu → Lökotrien Artışı → Bronkospazm



NSAID

- Farklı oranlarda COX 1 ve COX 2 inhibisyonu yapar.
- **Aspirin**: Antiagregan ve GIS Hasarı

Kortikosteroidler

- → COX 2 Inhibisyonu → Immünsüpresif Etki
- → Fosfolipaz A2 Inhibisyonu



Fosfolipaz A2: Eikozanoid Sentezinde **hız kısıtlayıcı** basamak