

# **İL AÇ ETKİSİ VE İL AÇ ETKİ MEKANİZMALARI**

- **İLAÇ ETKİSİ;**
- Bir ilacın, endikasyon alanıyla ilgili olan yapıların (hücre, doku organ, sistem) işlevlerinde oluşturduğu artış (stimülasyon), ya da azalma (depresyon) şeklinde ortaya çıkardığı değişiklikler olarak tanımlanır.
- Diğer bir deyişle ilaç etkisi, alt birimleriyle (molekül, organel, hücre, doku, organ) bütün organizmanın ilaca verdiği yanıtıdır (farmakolojik cevap).

- **İlaç etkisinin özellikleri**

- İlaç etkisinde;

- seçicilik (selektivite),

- dönüşümlülük ve

- doza bağımlılık esastır:

- İlaç etkisi seçici (selektif) olmalıdır; ilaç endikasyon alanıyla (kullanılış amacı) ilgili hücre ya da yapılarda sorunla ilgili biyolojik olayları istenen yönde değiştirebilmeli, bu yapıların diğer fonksiyonlarını değiştirmemeli ve vücudun diğer yapılarını etkilememeli.

- Etki dönüşümlü (reverzibl) olmalı; ilaç kesildikten kısa bir süre sonra etki ortadan kalkmalı.
- Etki doza bağımlı olmalı; doz bir defada verilen ilaç miktarıdır. Terapötik dozun üzerindeki miktarlar amaç dışı zararlı etki oluşturur.
  - farmakodinamik etkiyi oluşturabilen miktar minimal etkin dozdur.
  - Doz arttırıldığında etki de artar ve maksimuma ulaşır.
  - Doz daha da arttırılırsa farmakodinamik etkinin yerini dönüşümsüz toksik etki alır.
  - Bazen artan dozlarda farmakodinamik etkide nitel (kalitatif) değişiklik te gözlemlenebilir; terapötik dozda sentral sinir sistemini stimüle eden kafur, yüksek dozda bu sistemin depresyonuna neden olur.

- **ilaç etkinliği** (efikasite); Bir ilacın oluşturduğu maksimum terapötik etki (Emax)
- **etki gücü** (potency) o bir ilacın aynı grup diğer bir ilaca göre etkinliği dir

## İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

- 1) Farmakolojik Etki, ilacın fiziksel ya da kimyasal nonspesifik bir özelliğine bağlı olabilir:
- Örneğin, mağnezyum sülfat sürgüt etki gösterir. Bunun nedeni Mg<sup>2+</sup> ve SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> iyonlarının barsaktan hemen hemen hiç emilmemesidir. Sonuçta, barsak içerisinde kalan bu tuz, izo-osmatik ekivalanı kadar su tutarak, feçesin sulu kalmasına ve dolayısıyla ishale neden olmaktadır.
- Buna benzer bir başka etki örneği de, mide asiditesini nötralize etmek için kullanılan antiasid ilaçlardır (Alüminyum hidroksit ve sodyum bikarbonat ).
- Akut kan kaybında kullanılan makromoleküller kan plazma benzeri maddelerde aynı şekilde etki yaparlar.

- HALOTAN vb lipofilik gaz/uçucu sıvı niteliğindeki genel anestezikler nöronları,
  - **Lipid nöron membranında aşırı toplanarak membran akışkanlığını bozmalarıyla,**
  - **Lateral basınçla Na<sup>+</sup> kanallarının açılmasını engellemesiyle**

deprese ederler.

- 2) Farmakolojik Etki, ilacın bir enzimi inhibe etmesine ya da aktive etmesine bağlı olabilir:
- İlaçlar organizmada sinaps ve kavşaklardaki enzimleri inhibe ederek enzimin normal durumda inaktive ettiği nöromediyatörün birikmesine neden olabilir. Nöromediyatör yoğunluğunun artması farmakolojik etkinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Buna örnek olarak antikolinesteraz enzimleri inhibe edilir. Böylece sinir uçlarında normal olarak açığa çıkmakta olan asetilkolin, kavşaklarda birikir. Biriken asetilkolin SSS'inde ve periferik sinir sistemiyle bunun efektör hücrelerle yaptığı kavşaklarda, kendine özel etkileri oluşturur.



- **Örn; Aspirin COX enzimlerini inhibe eder, inflamasyonun inhibisyonu, mide lezyonu, ülseri,**
- **Örn; Neostigmin, Fizostigmin Asetil Kolin Esteraz inhibitörleri; kavşakta Ach birikir, aşırım kuvvetlenir,**
- Antikolinesterazlar,
- MAO inhibitörleri,

- **3) İlaç Antimetabolit Olması Nedeniyle Etki Oluşabilir:**
- Enzimlerin aktif kısımlarını koenzimler ve enzim subatraları oluşturur ve **metabolit** adını alır. Bu metabolitler, hücrelerin normal işlevleri için yeterli düzeyde bulunması gereken maddelerdir. **Bazı ilaçlar, kimyasal yapı yönünden benzerlikleri nedeniyle esas metabolitin yerine geçerek enzimatik olayları bloke ederler.** Örneğin: warfarin ve diğer kumarin türevleri K vitamininin anti metabolitidirler. K avitaminozuna sebep olurlar.
- Paraaminebenzoik asit (PABA) bazı bakterilerin çoğalmaları için zorunlu bir temel metabolittir. Ortamda PABA olmayınca bu bakteriler üremeleri için zorunlu olan folik asit sentezini gerçekleştiremezler. Sülfanamitler antimetaboliti oldukları PABA yerine geçerek, sentez olayını durdururlar. Böylece bakterilerin çoğalması önlenmiş olur.

- **4) Etki, hücrelerde nöromediyatörlerin ve diğer endojen maddelerin tesir ettiği reseptörlerin ilaç tarafından etkilenmesi sonucu oluşabilir. (Nöromediyatörü taklid ya da bloke eden ilaçlar):**

- Bazı ilaçlar asetilkolin, noradrenalin, dopamin, histamin, serotonin gibi nöromediyatörleri taklit ederler. Genellikle nöromediyatörlere yapı yönünden benzerlik gösteren bu tür ilaçların bir kısmı da reseptörleri bloke ederek bunların nöromediyatörler tarafından etkilenmesini önlerler.

- **5) Yerine koyma (ikame) esasına dayanan ilaç etki mekanizması:**
- Organizmada hormonların, vitaminlerin ve sindirim enzimlerinin eksikliği sonucu belirli hastalıklar ortaya çıkar. Bu gibi durumlarda, yetersiz düzeyde oluşması nedeniyle hastalık nedeni olan maddenin yerini tutacak veya miktarını arttıracak ilaçlar verilerek sağıtım yapılır.

- **6) Farmakolojik etki, ilacın organizmada normal olarak inaktif durumda bulunan bir maddeyi açığa çıkarmasına ve aktif hale getirmesine ya da bunun engellenmesine bağlı olabilir:**

- Bazı ilaçların, organizmada normal olarak inaktif durumda bulunan bir maddeyi aktif hale getirerek farmakolojik etkinlik kazanmasına örnek olarak Efedrin ve Amfetamin gösterebilirler. Efedrin ve Amfetamin gibi bazı ilaçlar (sempatomimetik aminler) postgangliyoner sempatik (adrenerjik) sinir uçlarında bulunan ve bağlı durumda bulunan noradrenalin salarak etki oluştururlar. Nitekim açığa çıkan noradrenalin nöroefektör kavşağına dökülür ve efektör hücrelerdeki adrenerjik reseptörleri etkiler. Böylece sempatomimetik aminler, noradrenalin aracılığı ile etki meydana getirmiş olurlar.

- Aynı şekilde organizmada histaminin büyük bir kısmı mast hücrelerinde heparin ile bağlı olarak inaktif halde bulunur. Bazı ilaçlar (atropin, kürar, morfin) ya da zehirler (yılan ve arı zehiri), organizmanın mast hücrelerini etkileyip histamin salıvermelerine neden olarak kan basıncında düşme, ürtiker tarzında deri döküntüleri, bronkospazm gibi histamine bağlı etkilerin ortaya çıkmasına yol açarlar.

- **7. Farmakolojik etki, ilacın şelasyon yapmasına bağlı olabilir:**

- Şelasyon, metal iyonlarının organik moleküler tarafından halka oluşturmak suretiyle bağlanması olayıdır. Organik madde molekülünde metalle halka yapan gruba “**ligan**” adı verilir.
- Şelasyon yapıcı organik maddeler
- kalsiyum disodyum EDTA,
- penisilamin,
- dimerkaprol (BAL) ve
- desferrioksamin gibi maddelerdir.
- Şelasyon yapıcı maddeler, özellikle ağır metal zehirlenmelerinde sağıtım amacıyla kullanılırlar. Örneğin: Kalsiyum EDTA kurşun zehirlenmesinde kan ve dokularda bulunan kurşunla şelasyon yaparak etkisiz kompleks oluşturur. Bu kompleks böbrekler yoluyla kolaylıkla elimine edilir.
- BAL arsenik ve civa zehirlenmelerinde, penisilamin bakır ve kurşun zehirlenmelerinde, desferrioksamin ise akut demir zehirlenmelerinde etkin birer antidotturlar.

- **8) İlaç etkisi, endüksiyon olayı sonucu oluşabilir:**

- Hücrelerde protein (bu arada enzim) sentezi çekirdekte DNA tarafından hazırlanıp ribozomlara yöneltilen m-RNA tarafından yapılmaktadır. Hücrelerde DNA molekülü üzerinde gerçekte aktif olan bir bölge, özel bir protein ile kapatılmak suretiyle inaktive edilmiş ve kendine özel m-RNA'yı yapmaktan alıkonulmuş olabilir. (REPRESYON OLAYI)
- Bazı hormonlar veya hormonal etkili ilaçlar, represyon yapan proteini inaktive ederek DNA'nın bu bölgesinin karakteristik mesajını taşıyan m-RNA'nın taşıdığı mesajla ribozomlarda yeni enzimler ve diğer proteinler yapılır. (indüksiyon olayı). İndüksiyon sonucu hücrede oluşan enzimler ve diğer proteinler hormonal maddelerin hücre içindeki fizyolojik etkilerinin temelini oluşturabilirler.



# ***Mediyatörler***

- **Mediyatörler** (nöromediyatör, nörotransmitter)
- sinir hücreleri veya sinir hücreleriyle farklı efektör (kas, bez gibi) hücreler arasında (sinaps ve kavşaklar) mesaj iletiminden sorumlu olan maddelerdir.
- İlaçlarla bu intermediyer ürünler arasındaki ilişkide iki olasılık vardır; ya metabolizmalarını (sentez, liberasyon, depolanma ve degradasyon) değiştirir ya da onlara ait reseptörleri stimüle (agonist etki) veya bloke (antagonist etki) ederler.

- Mediyatörlerin başlıcaları

- asetilkolin,
- kateşolaminler (dopamin, noradrenalin, adrenalin),
- Serotonin
- kimi amino asitlerdir (  $\gamma$  -amino bütirik asit veya GABA, glisin).

## Sempatik sistem

Vital fonksiyonları aktive eder; kalp\* ve solunum ritmi artar, kan basıncı yükselir, terleme artar, kan glikoz düzeyi yükselir. Bronşlar ve pupilla genişler. Digestif geçiş yavaşlar.

Sempatik sistemin mediyatörü **noradrenalin**'dir.

Noradrenalin adrenlerden adrenalın sekresyonunu stimüle ederek de etkir; metabolizmayı düzenler, kimi damarları (koroner ve çizgili kas) genişletir, diğer damarları (nazal mukoza) daraltır. Kalp hızlanır, bronşlar genişler.

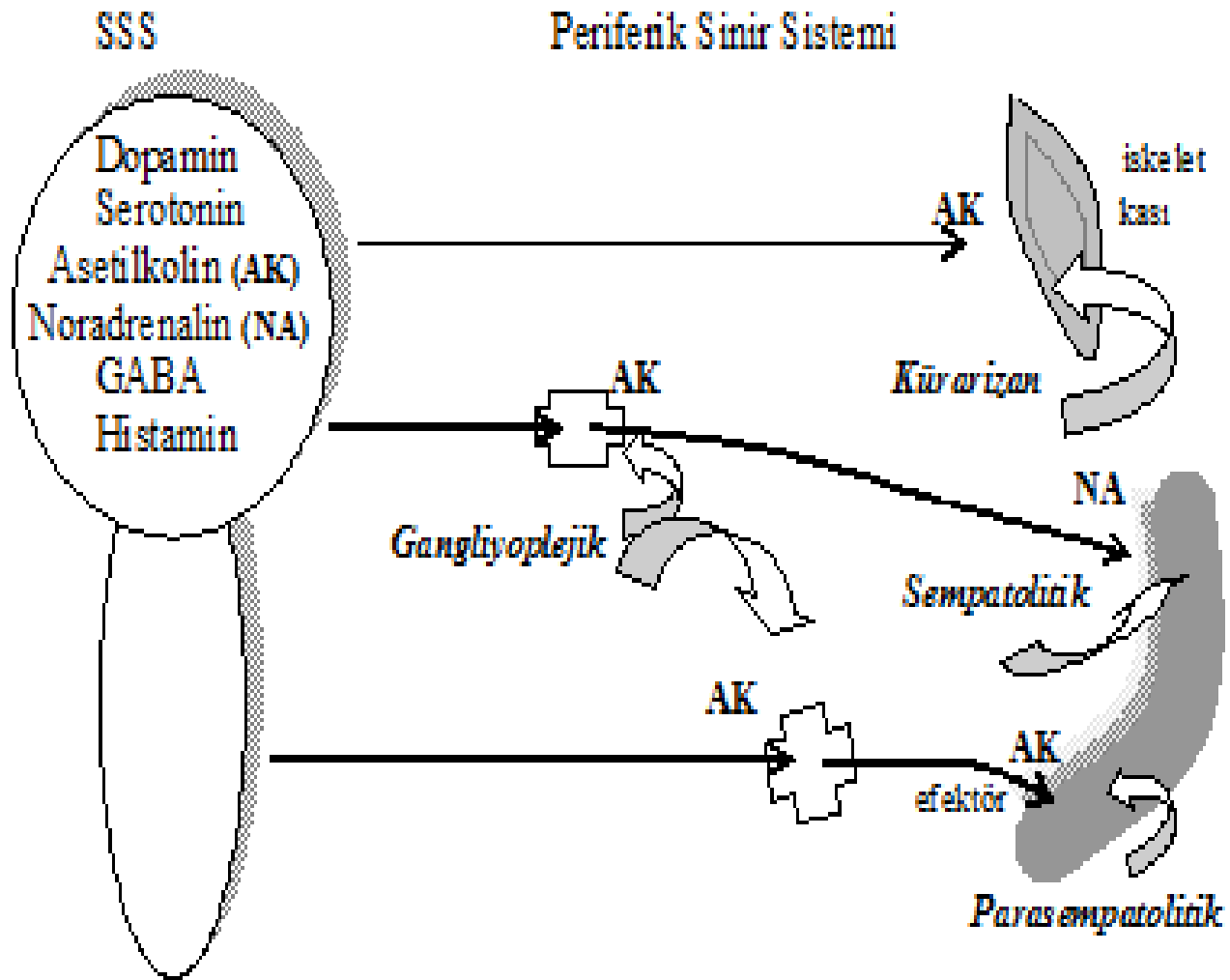
\* Kalp otomatik olarak çalışır; otonom sinir sistemi kalp ritm ve kontraksiyon gücünü düzenler.

## Parasempatik sistem

Sindirim fonksiyonlarını denetler; mide ve bağırsak düz kaslarını aktive eder. Aynı zamanda sfinkter kaslarını gevşetir, salya ve sindirim sekresyonlarını stimüle eder.

Ayrıca organizmada iyi bir sindirim için uygun koşulları oluşturur; kalp yavaşlar, bronşlar ve pupilla kasları kasılır. Üriner sfinkterler gevşer, idrar kesesi boşalma eğilimi gösterir, ereksiyon da denetlenir.

Parasempatik sistemin nöromediyatörü **asetilkolin**'dir

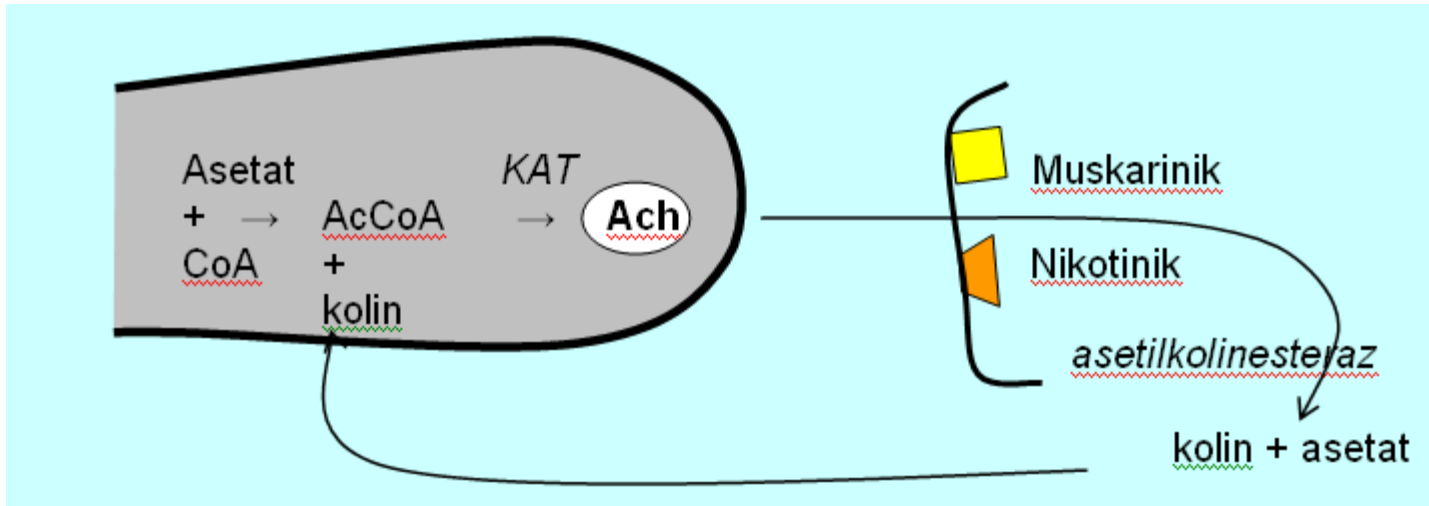


Sentral ve periferik sinir sisteminin mediyatörleri

# Asetilkolin

- nöromüsküler kavşak,
- sempatik ve parasempatik sistemin postgangliyoner hücreleri ve pregangliyoner lifler arasındaki sinapslar,
- parasempatik postgangliyoner sinir uçları ve postganliyoner sinir sonları tarafından innerve edilen yapılarda iletimi sağlar
- ensefalik sinapslarda da işlev görür.

# Kolinerjik Sinaps



Asetilkolin iki aşamada sentezlenir :

Asetat + koenzim A  $\rightarrow$  Asetilkoenzim A  
(tepkime *AcCoA sentetaz* tarafından katalize edilir)

Kolin + Asetilkoenzim A  $\rightarrow$  asetilkolin (*kolin asetilaz*)

- Asetilkolinin sinaptik aralığa diffüzyon ve ekzositozla boşalır.
- Ekzositoz kendiliğinden veya zorlamalı olabilir. Spontan ekzositoz intraselüler kalsiyum konsantrasyonuna bağlı sıklıkla ve küçük miktarlarda asetilkolin liberasyonu şeklinde olur. İkinci durumda, ki bu membranın depolarizasyonuna neden olan sinirsel uyarıdır, kalsiyum kanalları açılır ve intraselüler ortama  $Ca^{2+}$  iyonlarının girişi sağlanır. İntraselüler kalsiyum konsantrasyonunun artışı veziküllerden sinaptik aralığa bol miktarda asetilkolin boşalmasına neden olur.



- Sinaptik aralıkta hızla yayılan asetilkolin hedef hücre üzerindeki postsinaptik ya da presinaptik reseptörlere bağlanarak işlevini tamamlar. Asetilkolinin reseptörlere bağlanması, hücre içinde bir biyolojik yanıtı açar.
- Postsinaptik hücredeki uyarı hızla sonlanır. Bunun nedeni asetilkolinin sinaptik aralıkta *asetilkolinesteraz* enzimi tarafından kolin ve asetata (hidroliz) parçalanmasıdır. Asetilkolinin hidroliz ürünlerinden kolin, sodyuma bağımlı yüksek affiniteli bir sistem tarafından tekrar nörona alınır ve asetilkolin sentezi için kaynak olarak kullanılır. Normal koşullarda dolaşımda asetilkolin bulunmaz.

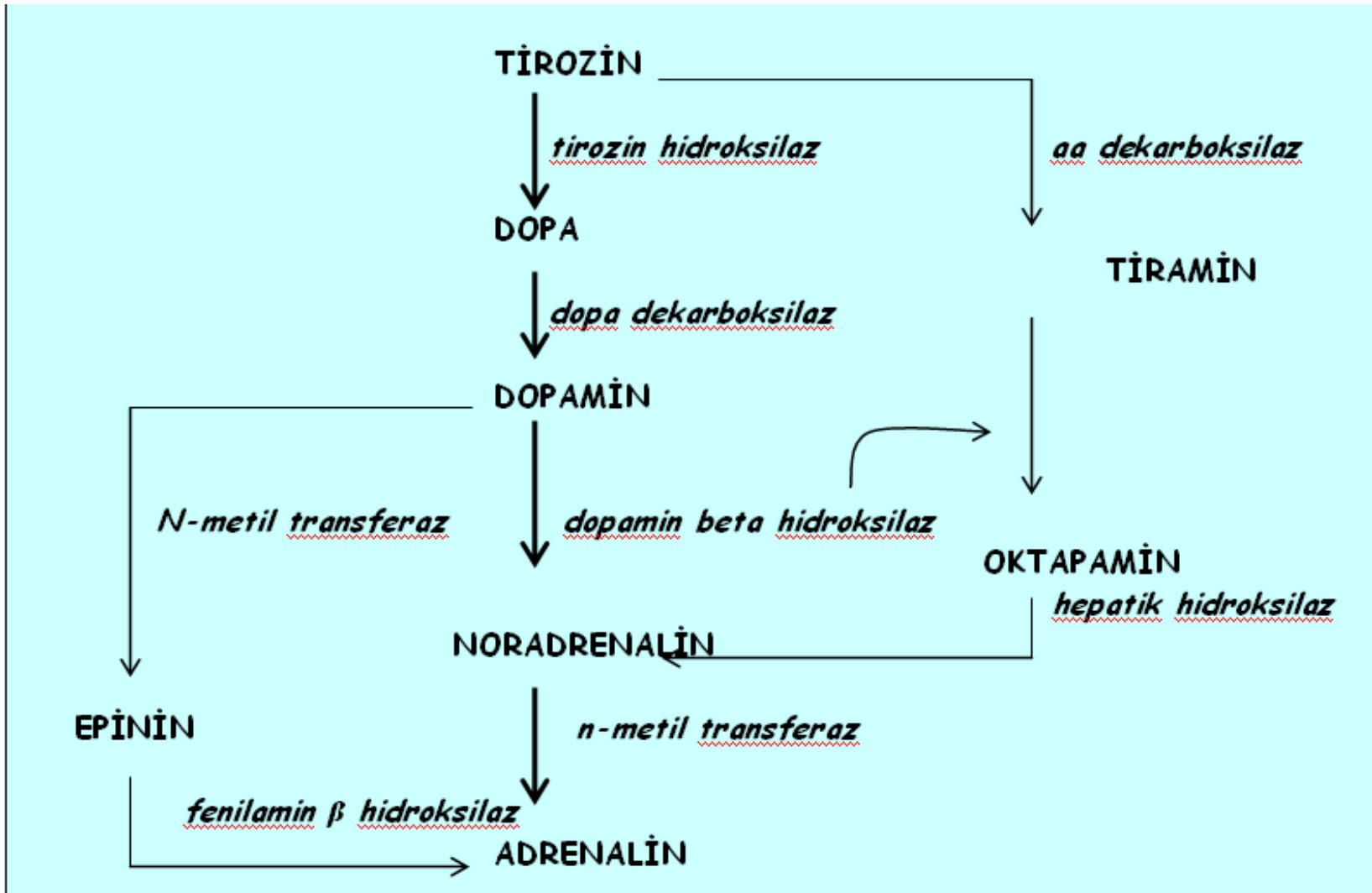
- Kimi moleküller bu farklı aşamaları etkilerler;
- - Botilismus toksini veziküllerden AK salınımını bloke eder.
- Karadul örümceğinin zehiri ise veziküllerde depolanan tüm asetilkolinin sinaptik aralığa boşalmasına neden olur.
- Kalsiyum antagonistleri veziküllerden atılımı bloke eder
- Presinaptik muskarinik (otoreseptörler) reseptörlerin stimülasyonu ile AK salınımını inhibe
- - aminopiridinler zorlamalı liberasyonu artırır,
- - kolinesteraz inhibitörleri

# Kateşolaminler

- Noradrenalin, adrenalin ve dopamin bazı sinapslara (sentral sinir sistemi, sempatik postgangliyoner sonlar) libere olan mediyatörlerdir ve kateşolaminler olarak adlandırılırlar.

- ***Biyosentez***
- Fenilalaninden **hidroksilasyonla** tirozin sentezlenir.
- Tirozinden ikinci bir **hidroksilasyonla** dihidroksifenil-alanin (DOPA) oluşur.
- Bu tepkimeyi gerçekleştiren tirozin hidroksilaz kateşolamin sentezini sınırlandıran bir faktör konumundadır.
- DOPA, **dopadekarboksilaz** tarafından dopamine dekarboksile edilir.
- Bu son ürün, **dopamin  $\beta$ -oksidaz** sayesinde noradrenaline (NA),
- noradrenalin de **N-metiltransferaz** enzimi tarafından katalize edilen tepkimeyle metil grubu alarak adrenaline dönüşür.

# Noradrenalin (Norepinefrin)



- **FENİLALANİN**

↓ p- Hidroksilasyon

- **TİROZİN**

↓ m- Hidroksilasyon

*tirozin hidroksilaz*

- **DİHİDROKSİ FENİLALANİN (DOPA)**

↓ Dekarboksilasyon

*dopa dekarboksilaz*

- **DOPAMİN**

↓ β- Oksidasyon

*dopamin β hidroksilaz*

- **NORADRENALİN**

↓ Metilasyon

*n-metil transferaz*

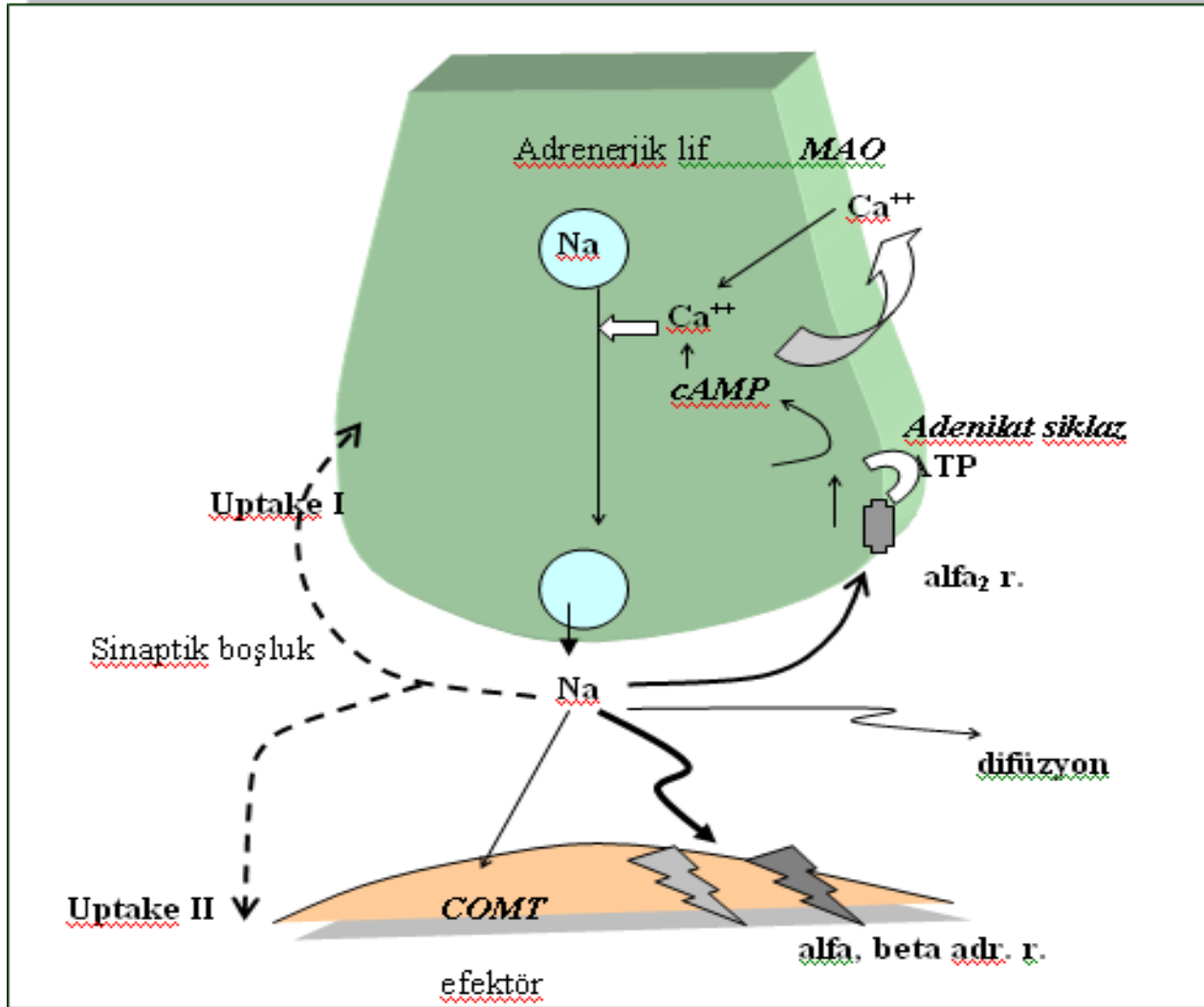
- **ADRENALİN**

- Noradrenalin sentezi sentral ve sempatik nöronlarda, adrenalin sentezi ise, başlıca sürrenal medüllanın kromafin hücrelerinde gerçekleşir.
- Kateşolamin sentezini bloke eden
- **$\beta$ -metil p-tirozin *tirozin hidroksilazı* inhibe eder.**
- **Metildopa *dopa-dekarboksilazı* inhibe eder.**
- **Disulfiram *dopamin  $\beta$ -oksidaz* inhibitörü** olduğundan dokularda dopamin konsantrasyonunun artışına neden olur.
- Bazı aminoasitler enzimleri substrat olarak kullanarak fizyolojik olmayan aminleri oluştururlar ve kateşolamin biyosentezini bozarlar. Bunlar da sinirsel uyarı sonucu kateşolaminler gibi libere edilirler. Sinaptik reseptörler üzerine etkileri çok az olan bu maddeler yalancı mediyatör olarak adlandırılır.
- Metildopa metildopamine,
- D-amfetamin de hidroksinoradrenaline dönüşür. Nöronlarda 6-hidroksi dopadan 6-hidroksi dopamin sentezlenir. Bu madde dopaminerjik sonları bozar.

- ***Depolanma***
- Dopamin, nöronlarda presinaptik granül veya veziküllere aktif transportla taşınır ve bu yapılar içinde depolanır. Veziküllerde akümüle olan dopamin kısmen noradrenaline dönüşür. **Rezerpin dopaminin veziküllere girişini bloke ederek NA oluşumunu engeller** ve bu etki ancak haftalar sonra ortadan kalkar. Ancak bu etki seçici değildir; bundan serotonin ve histamin de etkilenir.



# Noradrenerjik kavşak



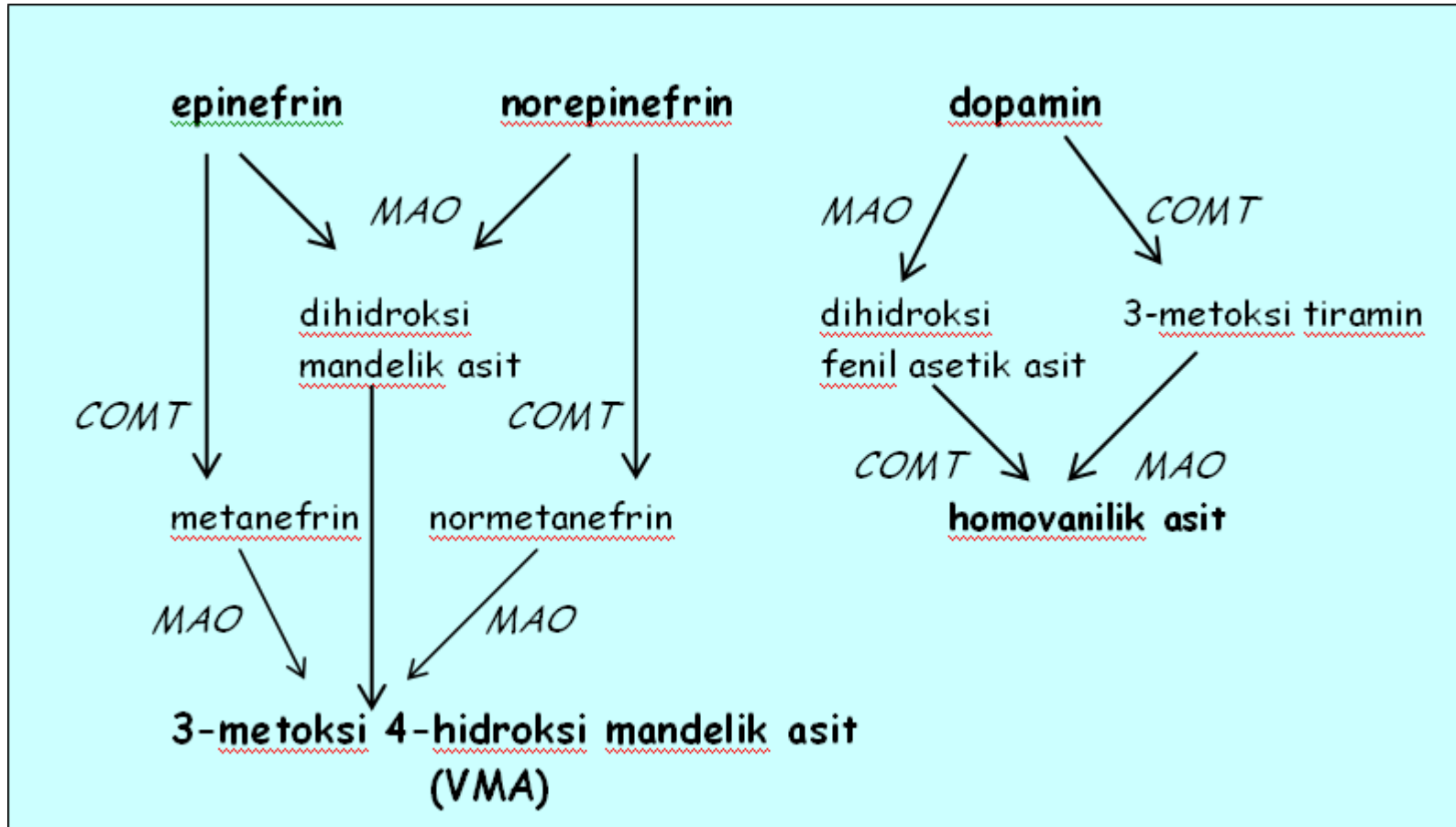
- ***Liberasyon***

- Presinaptik vezikül içerikleri (D, A ve NA) sinaptik boşluğa, asetilkolinde olduğu gibi, Ca<sup>2+</sup> iyonlarına bağlı olan bir mekanizmayla (ekzositoz) boşalır. Dolaylı etkiyen kimi adrenerjik ilaçlar (tiramin, efedrin) bu liberasyonu artırır; bretilyum ve guanetidin gibi maddeler de bloke ederler.

- ***Liberasyon sonrası***

- Sinaps aralığına libere olan kateşolaminlerin:
- bir bölümü postsinaptik reseptörlere bir bölümü de presinaptik reseptörlere fikse olur,
- bir bölümü ekstraselüler ortama diffüze olur,
- bir bölümü de nöron tarafında geri yakalanır ve orada intraselüler *monoaminoksidaz (MAO)* tarafından kısmen degrade edilir,
- Kalan bölümü de *monoaminoksidaz* ve *katekol -o- metiltransferaz (COMT)* enzimleri tarafından degrade edilir.
- Kimi ilaçlar *COMT* (antihistaminikler) ve *MAO* enzimlerini inhibe ederler. Bu enzimlerin inhibisyonu noradrenerjik stimülasyonun veya eksojen kateşolaminlerin etkilerini potansiyalize etmez.
- Presinaptik sonlar tarafından kateşolaminlerin geri yakalanması da (re-uptake) inaktivasyonlarında önemli rol oynamaktadır.
- Geri yakalanma imipraminik antidepressörler, kokain ve amfetaminler tarafından bloke edilmesine karşın lityum tarafından artırılır.

# Kateşolaminlerin metabolizması



- **Serotonin**

- Serotonin veya 5-hidroksi triptamin (5-HT) serebral düzeyde önemli olan triptaminerjik bir maddedir. Migrende ve akut bir yangı odağından libere olan faktörlerden biri olarak rol oynar.

TRİPTOFAN

↓ *hidroksilaz*

5- HİDROKSİ TRİPTOFAN (5 - HTP)

↓ *dekarboksilaz*

5- HİDROKSİ TRİPTAMİN

**(SEROTONİN, 5 - HT)**

↓ *MAO*

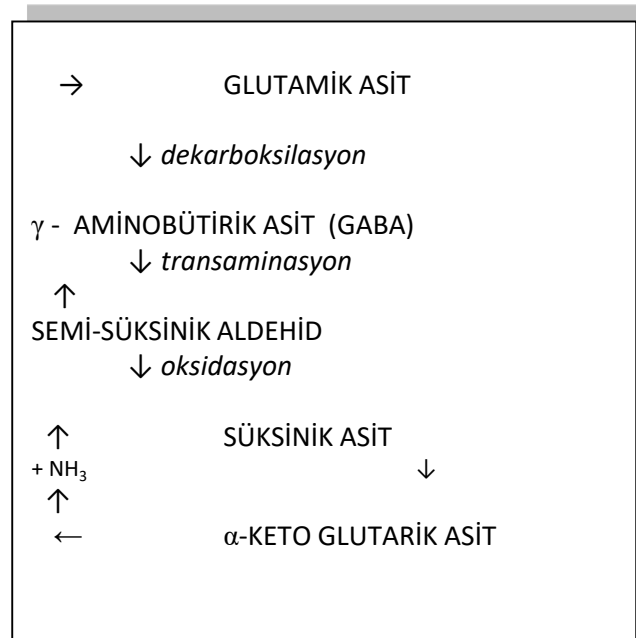
5- HİDROKSİ İNDOL ASETİK ASİT

(5- HIAA)

- Biyosentezi iki aşamada gerçekleşir; triptofan **hidroksilaz** etkisiyle hidroksile olur ve 5-hidroksi triptofan (5-HTP) oluşur ardından **dekarboksilaz** tarafından dekarboksile edilerek 5-HT oluşur.
- İnaktivasyonundan *monoamin oksidaz* enzimi sorumludur.
- Beyin, barsakların miyenterik plexusu ve retinada nörotransmitter işlevi görür.
- Serotonin pineal bezde melatonine dönüştürülür.
- Para-klorofenilalanin (p -CPA) triptofanın 5- HTP'a hidroksilasyonunu inhibe eder.
- Kateşolaminlerde olduğu gibi, yalancı mediyatör (5,6-dihidroksi triptamin) serotoninerjik nöronları bozabilir.
- Serotoninin depolanma ve liberasyonu kateşolaminlerde olduğu gibidir.
- Sinaptik aralığa libere olan serotonin; postsinaptik reseptörlere bağlanır,
- nöronlar tarafından geri yakalanır (bu, kateşolaminlerde olduğu gibi imipraminik maddeler, kokain ve amfetaminler tarafından bloke edilir)
- ekstraselüler ortama diffüze olur

- MAO enzimi tarafından 5- hidroksi indolasetik aside (5- HIAA) parçalanır. Bu son tepkime *MAO* inhibitörleri tarafından inhibe edilir, sonuçta serebral serotonin düzeyi artar. 5-HIAA'din beyinden kana eliminasyonu diğer organik asitlerde olduğu gibi aktif transportla gerçekleşir; probenesid tarafından bloke edilir. Bu blokaj serebral 5-HIAA düzeyinin artmasına neden olur.
- **Amino asitler**
- Sinaptik iletimde inhibisyon rolü oynayan kimi amino asitler bugün mediyatör olarak değerlendirilirler.

- **$\gamma$  - aminobütirik asit (GABA)**
- Krebs siklusunda  $\alpha$ -ketoglutarik aside bir molekül  $\text{NH}_3$  bağlanmasıyla oluşan glutamik asit, beyinde bulunmayan ve kofaktörü piridoksal fosfat olan *glutamin dekarboksilaz* etkisiyle GABA'ya dönüşür.



- GABA  $\alpha$ -ketoglutarik asitle *GABA  $\alpha$ -ketoglutarat transaminaz* etkisi altında Krebs siklusuna reentegre olabilen süksinik aside dönüştürülerek metabolize edilir.
- Beyin, retina gibi yapılar ve inhibitör sinapslarda bulunan ve inhibitör nörotransmitter olan GABA aksonal veziküllerde depolanmaz. Postsinaptik hücrelerde klor geçirgenliğini artırarak hücrenin hiperpolarize olmasına neden olur. Sonuçta impulsun postsinaptik hücreye geçmesini engeller.
- İki tip GABA reseptörünün varlığı bilinmektedir. Organizmada GABA reseptörlerine bağlanarak GABA etkisini azaltan ya da maskeleyen bir protein bulunmuş ve bu proteine GABA-modülün adı verilmesi önerilmiştir.
- **Benzodiyazepinler (librium) GABA etkisini artırarak sedatif etki oluştururlar.**
- Piridoksin türevi olan piridoksal fosfat, GABA'nın kofaktörüdür. Bu nedenle, piridoksin yetmezliğinde şekillenen sinirsel semptomlar (konvülsiyon) beyinde GABA düzeyinin azalmasından kaynaklanır.



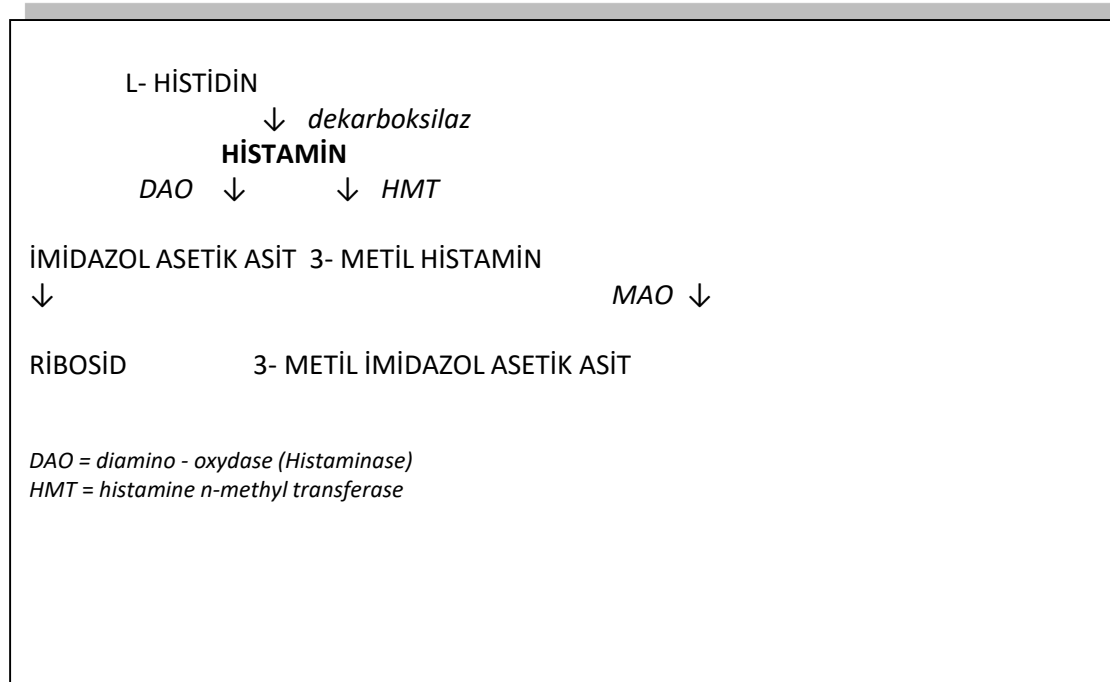
- ***Glisin***
- Basit yapılı bir amino asit olan glisin spinal motor nöronların inhibitör mediyatörüdür. Postsinaptik nöronda klor geçirgenliğini artırarak etkir. Etkileri striknin ve tetanoz toksini tarafından farklı şekillerde bloke edilir. İşte bu nedenle, striknin zehirlenmesi ve tetanoz hastalığında inhibitör mekanizma önlendiği için tüm vücut kaslarında kasılma meydana gelir.

- **Otakoitler**
- **Histamin**
- Memelimerde deri, karaciğer, akciğer, sirdirim kanalı, kan (bazofil lökositler) ve sentral sinir sisteminde (hipotalamus) bulunan histamin gastrik sekresyon ve allerjik reaksiyonlarda etkin rol oynar.
- ***Biyosentez***
- Histidinin histamine dönüşümü, bazı bakterilerde bol miktarda bulunan spesifik ***L-histidin dekarboksilaz*** tarafından katalize edilir. Yerel irritasyonlar bu enzimi aktive eder. Kortikoitler ise bu aktivasyonu azaltırlar. Böylelikle yerel histamin formasyonunu deprese ederek anti-imflamatuvar etki oluştururlar.

- ***Depolanma***
- Histaminin başlıca depolanma yeri mastosidlerdir. Histamin bu hücrelerde heparine bağlı bir biçimde granüller içinde bulunur. Nöronlarda ise diğer biyojen aminlerle (kateşolaminler, serotonin) aynı veziküllerde yer alır.
- ***Liberasyon***
- Antijenler dışında bazı ilaçlar da mastosidlerden histamin libere edebilirler. Bu tür ilaçlara (dekstranlar, polimiksinler, morfin, antihistaminikler, d-tübokürarin, kontrast maddeler, klorpromazin) histamin liberatörleri adı verilir. Bu liberasyon bronşlarda spesifik olarak **cromogylate**, non spesifik olarak da  $\beta$ - adrenerjik stimülanlar (**izoprenalin**) tarafından inhibe edilir.

- ***Degradasyon***
- Histamin vücutta önemi hayvan türüne göre değişebilen iki farklı yolla ve hızla parçalanır.
- Histamin, *histaminaz (diamin oksidaz)* etkisiyle imidazol asetik aside dönüştürülür. İmidazol asetik asit, eliminasyon formu olan riboside dönüşmek için ribozla konjuge olur.

- İnsanda egemen olan ikinci durumda histamin ***n-metil transferaz*** etkisiyle 3- metil histamin, bundan da MAO etkisiyle aldehid ve 3- metil imidazol asetik asit şekillenir. Antimalaryal ilaçlar (amodiakin) yüksek dozda *histamin n-metil transferazı*, MAO inhibitörleri de *MAO'*ı inhibe ederler. Aspirin ise imidazol asetik asidin riboza bağlanmasını engeller.



- **Prostaglandinler**
- prostaglandinler (PG prostanoik asidin türevleridir. E1, E2, F2 $\alpha$ , G2, H2 ve I2 gibi farklı tipleri vardır.
- Membraner fosfolipidlerden *fosfolipaz A2* enzimiyle katalize edilen tepkime sonucu şekillenen araşidonik asitten sentezlenirler. Araşidonik asidin iki metabolik yolağı vardır:
- **Lipooksijenaz** etkisiyle oluşan hidroksiasitler ve bunların türevi olan lökotrienler lökositlerin migrasyonunu denetlerler ve bronkospazm oluştururlar,
- **siklooksijenaz** tarafından katalize edilen tepkimeyle önce endoperoksitler, daha sonra da prostaglandinler, tromboksanlar ve prostasikline dönüştürülür. Prostaglandinler fizyolojik olarak sentral noradrenerjik fonksiyonlarda, trombositlerin agregasyonunda ve vasküler tonusta (prostasiklin veya PG I2 vazodilatatör etkilidir); patolojik olarak da yangı, ateş ve ağrıda modülatör rolü oynarlar.
- Glukokortikoidler *fosfolipaz A2*'yi inhibe ederek biyosentezi ilk aşamada, nonsteroid anti-inflamatuvarlar da (salisilatlar, indometasin) *siklooksijenazı* inhibe ederek endoperoksik oluşumunu bloke ederler.

## FOSFOLİPİDLER

↓ *fosfolipaz A2*

## ARAŞİDONİK ASİT

*Lipoksijenaz* ↓  
HİDROKSİASİTLER  
LÖYKOTRİENLER

↓ *siklo-oksijenaz*  
ENDOPEROKSİTLER

↓

PGG<sub>2</sub>

ve PG H<sub>2</sub>

↓

↓

↓

PG E<sub>2</sub>

TROMBOKSAN

PROSTASİKLİN

PG F<sub>2α</sub>

A<sub>2</sub>

PG I<sub>2</sub>

PG D<sub>2</sub>

- **Peptid yapılı hormonlar**
- Peptid bağları ile bağlı amino asitten oluşan hormonlardır . Peptid hormonların molekül ağırlıkları, bunları oluşturan amino asitlerin tür ve sayılarına bağlıdır: substans P 11, kortikotrofin (ACTH) 39, oksitosin ve vazopressin 9, enkefalinler 5 ve anjiyotensin II de 8 amino asitten oluşur.



- ***Anjiyotensin***
- Renin, böbrek orijinli bir maddedir ve bir plazma proteini olan anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür. Bu da, dönüştürücü bir enzimin etkisiyle güçlü hipertansif (vazokonstriktör) ve aldosteron sekresyonunu stimüle eden oktapeptid yapılı anjiyotensin II'ye çevrilir. **Renin - Anjiyotensin - Aldosteron** sistemi olarak adlandırılan bu mekanizma arteriyel kan basıncının regülasyonunda etkin işlev görür.
- Kaptopril dönüştürücü enzimi inhibe ederek bu sistemin etkinliğini giderir ve antihipertansif etki oluşturur.

Angiotensinogene

↓ *renin*

Angiotensine I

↓ *dönüştürücü enzim*

**Angiotensine II**

↓

↓

Vazokonstriksiyon

Adrenler

↓

↓

Hipertansiyon

← Aldosterone ( Na<sup>+</sup> reabsorb.↑)

- **Nöropeptidler**
- Nöropeptidlerin başlıcaları **oksitosin, vazopressin, kortikotrofin (ACTH), hipotalamik releasing-factors** (Luteinising Hormone releasing hormone, (LH - RH)) ve **thyroid releasing hormone (TRH)**'dur.
- asetilkolin, kateşolaminler, serotonin etkisiyle peptidler libere edilir
- Nöyropeptidlerin en son bulunanları ise beyinde ya da nöronlarda sentezlenen enkefalinler ile hipofizde sentezlenen endorfinleri içeren morfinomimetik nöyropeptidlerdir. Bu nöyropeptidler özgün reseptörler aracılığıyla antalgik işlev görürler.
- Enkefalinler ilk kez beyinden, daha sonra da başta adrenler olmak üzere pek çok dokudan izole edilen pentapeptidlerdir.
- Enkefalinlerin biyodegradasyonunda *peptidazlar* etkinlik gösterir, bu enzimlerin spesifik inhibitörleri ise halen araştırma aşamasındadır.

# RESEPTÖR

- **Reseptör**
- İlaç ya da endojen maddeleri seçici ve dönüşümlü olarak bağlayabilen ve böylelikle farmakodinamik etkiyi tetikleyen hücresel moleküller olarak isimlendirilir.
- Reseptörün iki temel özelliği vardır:
  - Bir ilacı (ya da mediyatörü) spesifik olarak tanır,
  - İlaça yanıt olarak bir farmakodinamik etki oluşturur.
- Ligant-reseptör bağlanması sonucu hücre fonksiyonları artar (stimülasyon) ya da azalır (depresyon); hücre fonksiyonlarında nitel bir değişiklik olasılığı yoktur.

- Farklı iki reseptör tipine etkiyen bir maddenin etkisi bifazik olabilir: Adrenalin alfa reseptörlere etkiyerek vazokonstriktör, beta-2 reseptörlere etkiyerek de vazodilatatör etki oluşturur.
- Bir ilacın reseptöre bağlanma düzeyi ise reseptör bölgesindeki ilaç konsantrasyonuyla, ilacın bağlanma kapasitesine bağlıdır; bu kapasite **afinite** olarak isimlendirilir.

## • LİGANT

Reseptörlere bağlanabilen endojen (mediyatör) ve eksojen (ilaç) moleküllere ligant denir. Ligant (hormon, nörotransmitter, hücrelerarası mesajcı ya da eksojen ilaç) reseptörle birleşerek hücre fonksiyonlarını değiştirir.

## • AKSEPTÖR

Ligantları dönüşümlü olarak bağlayabilen, fakat bağlanma sonucu, reseptörden farklı olarak, etki oluşumuna neden olmayan makromoleküllerdir

- Emilen ilaçların, plazma proteinlerine bağlanarak etki bölgelerine taşındığını biliyoruz. Ligantların plazma proteinleriyle bağlanması ilacın organizmada taşınmasına olarak sağlar; ilaç – plazma proteini bağlanmasının ilacın farmakokinetiğini etkilemesi dışında farmakodinamik etki oluşturması söz konusu değildir.

# AGONİST

- Reseptörlerin tamamını ya da bir bölümünü aktive ederek biyolojik ya da farmakodinamik yanıt oluşturabilen endojen ve eksojen ligantlar agonist olarak isimlendirilir.

## *Parsiyel agonist*

- Parsiyel agonist (düşük aktiviteli agonist) agonist ve antagonist özellikte olup, maksimal yanıt oluşturacak sayıda reseptörü işgal edemez, fakat antagonist varlığında agonist gibi etkir.

## • ANTAGONİST

- Yapı yönünden agonistlere benzeyen, reseptöre bağlanabilen ve reseptörü aktive edemeyen, ancak agonistin reseptörü etkilemesini önleyen (agonistin oluşturduğu yanıtı bloke eden) ilaçlardır. Antagonist, agonistin etkisini azaltır ya da tersine çevirebilir.
- Antagonistler dönüşümlü ve dönüşümsüz antagonistler olarak sınıflandırılabilir. Dönüşümlü antagonistler reseptörlerden kolaylıkla ayrılabilir; dönüşümsüz antagonistler ise reseptöre stabil bir kimyasal bağ (oluşturarak bağlanırlar).



- ***Kompetitif antagonist***

Aynı reseptöre karşı agonistle aralarında yarışma (kompetisyon) olan ilaç kompetitif antagonisttır. Kompetitif antagonizmada agonist ve antagonistin bağı karşılıklı olarak kopabilir, çünkü muhtemelen her ikisi de reseptörün aynı bölgesine bağlanmıştır.

Agonist ve Antagonistin reseptörle birleşmesi **reversibl**'dir.

- Bu antagonizma agonistin konsantrasyonu artırılarak giderilebilir. Örneğin morfine benzer yapıda olan naloksonun morfinik aktivitesi çok az ya da hiç yoktur, fakat önceden uygulanan morfinin etkilerini giderir. Buna göre naloksonun kompetitif antagonizması daha çok morfin kullanılarak arttırılabilir.

- Kürar ve süksinilkolin gibi kimi kas gevşetici (kürarizan) ilaçlar nöromüsküler kavşakta bulunan nikotinik reseptörlere karşı mediyatör işlevi gören asetilkolinle yarışma halindedir; yöredeki konsantrasyona bağlı bir biçimde, nikotinik reseptörleri bloke ederek asetilkolinin reseptörleri uyarmasını engellerler; sonuçta nöromüsküler blok, diğer bir deyişle kürarizan etki şekillenir. Nöromüsküler kavşakta asetilkolin konsantrasyonu arttığında (kolinesteraz inhibitörleri) ise kürarizan etki azalır ya da iletim normale döner.

➤ Örnek;

- Asetilkolin x Atropin
- Morfin x Nalokson
- Estrojen x Tamoksifen
- Histamin x Antihistaminikler
- Testosteron x Siproteron

- **Non-kompetitif antagonizma**

Antagonist molekülleri reseptörle kovalent bağlarla **irreversibl** olarak bağlanırlar.

Reseptörlerin çoğu antagonist ile kapatıldığından, agonistin etkileyeceği reseptör sayısı, dolayısı ile maksimum cevap azalır.

# ***Reseptör blokörleri***

- Reseptörle birleşerek (kapatarak) agonistin reseptörü aktive etmesini önleyen ilaçlardır.

## ***İkinci ulak (son haberci)***

- Sitoplazmik membranda lokalize olan reseptörlerin ligantla oluşan sinyalin etki bölgesi olan hücre içine iletilmesini sağlayan cAMP, cGMP, inozitol trifosfat, diasilgliserol ve Ca<sup>++</sup> iyonu gibi kimyasal araçlardır.
- İkinci ulak oluşumundan *adenil siklaz*, *guanilat siklaz* ve *fosfolipaz C* gibi efektör moleküller ve doğal olarak G proteinleri (düzenleyici protein) sorumludur.

- ***cAMP (siklik adenozin mono fosfat)***
- *Adenil siklaz* enzimi tarafından katalize edilen tepkimeyle ATP'den sentezlenir; AMP'nin aktif şeklidir. Çoğu mediyatör ve ilacın hücre üzerinde etkilerinin oluşumuna aracılık eder.

### ***cGMP (siklik guanozin mono fosfat)***

- GTP'den (guanozin trifosfat) *guanilat siklaz* etkisiyle oluşur.

### ***İnozitol trifosfat, Diasil gliserol***

- İnozitol trifosfat hücre içi (inaktif)  $Ca^{++}$  depolarını boşaltarak,
- diasil gliserol ise protein kinaz C aracılığıyla proteinlerin fosforilasyonuna neden olarak hücresel yanıt oluşturur.

# Reseptör Çeşitleri

- ***Kolinerjik Reseptörler***

Kolinerjik kavşaklarda (otonom gangliyonlar, parasempatik postgangliyoner sonlarla efektör arası, SSS) asetilkolinin etkidiği reseptörlerdir. Kolinerjik reseptörler iki alt gruba ayrılmıştır; muskarinik ve nikotinik reseptörler

# *Muskarinik Reseptörler*

- Postgangliyoner parasempatik nöron uçlarından nöroefektör kavşağa salınan asetilkolin tarafından aktive edilen reseptörlerdir;
- *adenilat siklazı* inhibe ederek intraselüler cAMP konsantrasyonunu azaltır ve
- *fosfolipaz C*'yi aktive ederek intraselüler diasilgliserol ve inositol trifosfat (IP3) konsantrasyonunu artırır. Bu iki ikinci ulak iyon kanallarını aktive eden ve membran potansiyelini etkileyen çoğu metabolik yolağı aktive ya da inhibe eder.
- Agonist muskarindir. Muskarinik reseptörler potasyum kanallarını da açar.
- muskarinik reseptörlerin 5 alt tipi bulunmaktadır: M1, M2, M3, M4 ve M5.

- M1 reseptörler esas olarak nöronal yapılarda (otonom gangliyonlar),
- M2 kalpte,
- M3 düz kaslarda (gastro-intestinal, bronşik),  
M4 beyin (striatum) ve düz kaslı yapılarda
- M5 düz kaslı yapılarda ve? bulunur.



# Muskarinik reseptörler

Reseptör	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>
<b>Tip</b>	nöronal	kardiyak	glandular
<b>Lokalizasyon</b>	SSS gangliyon enterik sistem	atrium iletim sistemi presinaptik uç	ekzokrin bez düz kas damar endoteli
<b>Efektör</b>	↑ IP <sub>3</sub> , DAG eksitasyon	↓ cAMP inhibisyon	↑ IP <sub>3</sub> stimülasyon
<b>Fonksiyon</b>	sentraleksitasyon gastrikasitsekr. gastrointestinal motilite ↑	kardiyak inhibisyon	sekresyon düzkas kontraks. vazodilatasyon
<b>Agonist</b>	ACh	ACh	ACh
<b>Antagonist</b>	atropin pirenzepin	atropin gallamin	atropin

# ***Nikotinic Reseptörler***

- Otonom gangliyonlar ve çizgili kas hücrelerinde (motor plak) bulunan kolinerjik reseptörler nikotinic reseptörlerdir.
- Bu reseptörler asetilkolin tarafından uyarılır. Ancak iki grup reseptör farklı antagonistler tarafından bloke edildiğinden nikotinic reseptörler *nöron tipi* (Nn) ve *kas tipi* (Nm) olarak iki alt tipe ayrılır.
- Örneğin gangliyonlardaki reseptörler hekzametonyumla, nöromüsküler kavşaktakiler ise tubokürarinle bloke edilebilmektedir.
- Asetilkolin gibi nikotini de tanıyan bu reseptörlerin muskarine afiniteleri düşüktür.
- Nikotinic reseptörler SSS, adrenal medülla, otonom gangliyonlar (nöronal, Nn) ve nöromüsküler (müsküler, Nm) kavşakta bulunur. Bazı ilaçlar bu yapılardaki nikotinic reseptörleri uyararak etki gösterirler.

## ***Kolinerjik Agonistler***

- Asetilkolin reseptörlerinin aktif bölgelerine bağlanabilen ve onları aktive ederek asetilkolinin fizyolojik etkilerini oluşturan maddeler kolinomimetikler olarak adlandırılırlar.
- Muskarinik reseptörler stimüle edildiğinde muskarinin (*Anamirta muscaria*), nikotinik reseptörlerin stimülasyonu da nikotinin (*Nicotiana tabacum*) etkilerinin şekillenmesine neden olur.
- Muskarin ve nikotinin etkilerini oluşturan maddeler de muskarinik ve nikotinikler olarak adlandırılır.

# *Kompetitif antagonistler*

- Asetilkoline bağlanmaz; asetilkolinin sentez, liberasyon ve hidrolizini etkilemezler.
- Fizyolojik etki oluşturmaksızın asetilkolin reseptörlerini işgal ederler.
- Eskiden parasempatolitikler olarak adlandırılan bu maddeler antikolinergik'lerdir.
- Antikolinergikler (kolinolitikler) periferde etkidikleri yöreye göre farklı gruplara ayrılırlar:
- Parasempatik sonlara etkiyenler, asetilkolinin muskarinik etkilerini inhibe ederler; atropin gibi (parasempatolitik).

Bu ilaçlar gastro-enterolojide (antispazmodik, antisekretuar), anestezyolojide (preanestezik), kolinesteraz inhibitörü insektisit zehirlenmelerinde ve oftalmolojide (midriyatik) kullanılırlar.

- Sempatik ve parasempatik gangliyonlara etkiyenler, asetilkolinin nikotinic etkilerini inhibe eden bu grup ilaçlar gangliyoplejikler olarak adlandırılırlar; heksametonyum gibi.
- Motor (terminal) plak düzeyinde etkiyenler (nöromusküler kolinolitikler), asetilkolinin reseptörleri etkilemesini engelleyerek ya da reseptörleri asetilkolin gibi, fakat uzun süreli etkileyerek (depolarizasyon) nöromusküler iletimi bloke ederek çizgili kaslarda gevşemeye neden olurlar.

Doğal Agonist (Endojen Ligand)	Reseptörler	Yapay Agonist (Eksojen Ligandlar)	Yapay Antagonist
Asetilkolin	Muskarinik Nikotinik ( $N_N$ ) Nikotinik ( $N_M$ )	Muskarin Nikotin Neostigmin	Atropin Trimetafan d-tübokürarin
Noradrenalin	$\alpha_1$ $\alpha_2$ $\beta_1$ $\beta_2$	Metaraminol Klonidin İzoprenalin Salbutamol	Fentolamin Ergotoxin Propranolol Propranolol
Dopamin	$D_1$ $D_2$	Dobutamin nöroleptikler Bromokriptin Apomorfın	Fenotiazin Benzamid nöroleptikler
Serotonin		Quipazine	Metilserjid
Histamin	$H_1$ $H_2$	4-metil histamin İpromid	Mepiramin Simetidin
Enkefalinler	opiat	Morfin	Naloxon
GABA	$\gamma$	Muscimol	Pikrotoksin
Glisin	glisin	Progabide Striknin	Bicuculline

Kimi reseptörlerin doğal ve yapay agonist ve antagonistleri

# ***Adrenerjik Reseptörler***

- iki tip adrenerjik reseptör ; $\alpha$  ve  $\beta$ .
- **Alfa reseptörlerin aktivasyonu** damarlar, uterus, iris dilatatör kası, pilomotor kas ve m. niktitansta kontraksiyon;
- salya sekresyonu, barsakta gevşeme, kan glukoz, laktik asit ile potasyum düzeyinde, renin sekresyonunda ve insülin sekresyonunda artışa ( $\beta$  etki) neden olur. Glisemi artışı hepatik glikojenolizden kaynaklanır.
- **Beta reseptörlerin aktivasyonu** kalp frekans ve kasılma gücünde artış (+ kronotrop ve + inotrop etki), vazodilatasyon; uterus, barsak ve bronş kaslarında gevşeme, salya sekresyonu ve metabolik aktivitede, oksijen tüketiminde artış, lipoliz, müsküler glikojenoliz ile glukoz, laktik asit düzeyi ve renin sekresyonunda artış meydana getirir.

- Alfa-adrenerjik agonistlerinin reseptörlerin iki alt tipi olduğu belirlenmiştir:
- postsinaptik membranda bulunan  $\alpha 1$  reseptörlerinin stimülasyonu vazokonstriksiyona neden olur.
- $\alpha 2$  reseptörleri sempatik sinir ucu membranında (presinaptik membran) lokalize durumdadır; stimüle edildiklerinde, özellikle beynin sempatik sisteminde, nöronlar arası boşluğa (sinaptik aralık) noradrenalin liberasyonunda azalmaya neden olur; ayrıca renin ve melanositoz hormonunu inhibe ederler.



- Beta reseptör agonistleri
- Özellikle kalpte bulunan  $\beta_1$  reseptörler + inotrop ve kronotrop etkiyle sindirim kanalı düz kaslarının gevşemesinden sorumludurlar.
- $\beta_2$  reseptörlerin aktivasyonu damar, bronş ve uterus kaslarında gevşemeye neden olur. Bu etkiler *adenil siklazın* stimülasyonu sonucu şekillenir.
- Fenilefrin  $\alpha$ ,
- izoprenalin de  $\beta$  tipi aktivatördür.
- Adrenalin  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörleri aktive eder; noradrenalinin  $\alpha$  reseptörler üzerine olan etkisi egemendir.

- $\alpha$  (adrenerjik) Reseptörler

- Organizmada geniş bir dağılım gösterirler:
- Arter ve arteriyol düz kaslarında bulunanlar stimüle edildiğinde vazokonstriksiyon şekillenir. Bu ekti  $\alpha$  blokerler tarafından tersine çevrilir; genel bir arteriyel vazodilatasyon oluşur.
- Organizmanın diğer farklı bölümlerinde özellikle bronşlarda (stimülasyon bronko-konstriksiyona neden olur), plaketlerde (agregasyon), lenfosit ve mastositlerde (allerjik reaksiyon mediyatörlerinin liberasyonu) , miyokartta ve serebral tronkda  $\alpha$  reseptörler yaygındır.
- $\alpha$  reseptörlerin iki alt grubunun olduğu kanıtlandı: postsinaptik  $\alpha_1$  ve presinaptik  $\alpha_2$  reseptörleri.
- Postsinaptik  $\alpha_1$  reseptörleri efektör organ hücrelerinin membranında bulunurlar. Bunların noradrenalinle stimülasyonu  $\alpha$  stimülasyonun fizyolojik etkilerine (vazokonstriksiyon gibi) neden olur. Presinaptik  $\alpha_2$  reseptörleri ise sempatik sinir sonlarında yer alırlar ve presinaptik veziküllerden noradrenalin liberasyonunu denetlerler. Sinaps aralığında serbest noradrenalin konsantrasyonu fizyolojik sınırı geçtiğinde, presinaptik  $\alpha_2$  reseptörlerinin stimülasyonu sonucu noradrenalin liberasyonu bloke edilir. Yani presinaptik  $\alpha_2$  reseptörleri noradrenalin liberasyonunda “feed back” işlevi görürler.

- $\beta$  (adrenerjik) Reseptörler

	<b>G proteini</b>	<b>efektör</b>	<b>Sinyal</b>
<b><math>\beta_1</math></b>	Gs	<i>adenil siklaz</i>	cAMP/PKA
		Ca kanalları	Ca <sup>++</sup>
<b><math>\beta_2</math></b>	Gs	<i>adenil siklaz</i>	cAMP/PKA
	Gi	Ca kanalları	Ca <sup>++</sup>
	Gq ?		MAPK
<b><math>\beta_3</math></b>	Gs	<i>adenil siklaz</i>	cAMP
	Gi ?	NOS ?	NO ?

- Beta1 reseptörlerinin uyarılması kalp stimülasyonu sağlarken  $\beta 2$  reseptörlerin uyarılması sonucu da vazodilatasyon (iskelet kası damarlarında) ve bronkodilatasyon gelişir.
- Beta1 reseptörlerin epinefrin ve norepinefrine afiniteleri eşittir.
- Beta2 reseptörler epinefrine norepinefrinden daha yüksek afinite gösterirler. Nörotransmitterin  $\beta 1$  ve  $\beta 2$  reseptörlere bağlanması *adenil siklazı* aktive ederek hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırır.
- $\beta 2$  Reseptörleri akciğer dokusunda yoğun (solunum yolları, damar düz kasları, epitel hücreler, salgı bezleri ve alveol çeperi) olmakla birlikte diğer dokularda da bulunur.

# ***Dopamin (dopaminerjik) Reseptörleri***

- dopamine özgü dopamin (D,  $\delta$ ) reseptörleri de identifiye edilmiştir.
- Beyin dışında sindirim kanalı, pankreas (ekzokrin), böbrek, hipofiz, retina ile serebral, koroner ve mezenterik vasküler sistemde de dopamin reseptörleri bulunur.
- başlıca 3 dopaminerjik yolak olduğu saptanmıştır:
- - Motor aktivite ile ilişkili olan dopaminerjik nöronlar,
- - Psikomotor ve duygusal kompartımanları denetleyen sistemdekiler,
- - Hipofiz sekresyonlarını denetleyen hipotalamik sisteme katkıda bulunan dopaminerjik reseptörler.
- Noradrenalinin  $\alpha$  reseptörleri gibi dopamin reseptörleri de pre ve postsinaptik olmak üzere ikiye ayrılır. Presinaptik reseptörler dopaminerjik sinir uçlarında lokalize durumdadırlar ve dopaminle stimüle edilen bu reseptörler dopamin sentez ve liberasyonunu inhibe ederler.

- Postsinaptik reseptörler ise efektör organ hücrelerinin membranlarında yer alırlar. Bu reseptörlerin dopaminle stimülasyonu (endojen veya eksojen) farklı organlarda spesifik fizyolojik etkileri oluşturur. Örneğin renal vazodilatasyon, prolaktin sekresyonunun inhibisyonu ve sindirim kanalı motilitesinde azalma gibi.

- ***Serotonin (5-HT, serotoninergik) Reseptörleri***
- Serotonin (5-HT) beyinde mediyatör ve modölatör işlevi gören bir monoamindir.
- Bugüne değin SSS ve periferde (sindirim kanalı, kalp) 7 tip (5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 ve 5-HT7) serotonin reseptörü olduğu kanıtlanmış; bazılarının (1, 2) alt tipi olduğu belirlenmiştir.

- ***Histamin (histaminerjik) Reseptörler***
- Histidinin dekarboksilasyonu ile (*histidin dekarboksilaz*) sentezlenen ve mast hücreleri, nöronlar yanında düz kas, salgı bezi gibi yapılarda lokalize (membraner) olan histaminin 3 tip reseptörü vardır;
- klasik antihistaminiklerle bloke edilen H1 reseptörleri,
- gastrik asit sekresyonundan sorumlu olan paryetal hücrelerde bulunan H2 reseptörleri
- beyinde lokalize olan H3 reseptörleri.



## ***Opiyat reseptörleri***

alt tipleri olan üç tip (mü-, delta- ve kappa-) opiat reseptörün varlığı kanıtlanmıştır.

- Mü reseptörler morfin ve  $\beta$ -endorfine yüksek afinite gösterirler. Diğer iki tip opiat reseptörü spinal analjeziye aracılık ederler.

## ***GABA Reseptörleri***

- GABA (gamma-aminobütirik asit) sentral sinir sisteminin inhibitör mediyatörüdür; modülatör işlevi de görür.
- GABA reseptörlerinin iyon kanalına (klorür) bağlı (GABAA) ve iyon kanalı niteliğinde olmayan (GABAB) iki tipi, bunların da alt tipleri vardır.

# ***Somatostatin (SS) Reseptörleri***

- Peptit hormonların hücre membranları üzerinde ya da hücre içinde bulunan spesifik
- reseptörler aracılığıyla etkidikleri düşünülmektedir.
- Somatostatin de hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla farklı etkiler oluşturan bir peptit hormondur.
- Deneysel hayvanları ve insanın (sağlıklı) farklı dokularında SS reseptörleri identifiye edilmiştir: sinir sistemi, ön hipofiz, pankreasın endokrin ve ekzokrin bölümü ve sindirim kanalı gibi. Yeni araştırmalarla endokrin bez ve beyin tümörleri gibi farklı bozukluklarda da SS reseptörlerinin bulunduğu kanıtlanmıştır. Bu gelişme, SS analogu non degradabl sentetik bir oktapeptit olan SMS 201-995'in (octeotide, Sandostatine) anılan tümörlerin sağaltımında kullanılması yönünden ilginçtir.