

İlaçların Toksik Tesirleri

- * İlaçların en önemli özelliklerinden biri **"selektiviteleri"** dir.
- * İlaçların tesirleri:
 - > **İstenilen Tesirler**
 - > **İstenmeyen Tesirler (= Yan tesirleri)**
- * Yan tesirlerin çoğu **"Toksik Tesirlerdir"**.

İlaçların Toksik Tesirlerinin Oluşum Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılmaları

1. Yalın Toksik Tesirler

- a. Farmakodinamik (fonksiyonel) Toksik Tesirler
- b. Biyokimyasal Toksik Tesirler
- c. Yapısal Toksik Tesirler

2. Özel Toksik Tesirler

- a. Mutajenik Etki
- b. Teratojenik Etki
- c. Karsinojenik Etki

3. İlaç Alerjisi

4. Dayanıksızlık Reaksiyonları

5. İdiyosenkrazi ve Genetik farklılığa bağlı reak.lar

1. Yalın Toksik Tesirler-1

- İlaçların terapötik etkilerine benzer şekilde ve bazen aynı mekanizmalarla ortaya çıkar
- Genellikle doza- bağımlıdırlar
- Öngörülebilir şekilde oluşurlar

1. Yalın Toksik Tesirler-2

a. Farmakodinamik Toksik Tesirler:

- En sık görülen toksik tesirlerdir
- Reversibldir
- Doz fazlalığına, hastanın duyarlılığının artmasına veya ilacın başka fizyolojik fonksiyonları etkilemesine bağlıdır.

Örn: konvülsiyonlar, midriyazis, sıcak basması, EKG değişiklikleri.....

1. Yalın Toksik Tesirler-2

b. Biyokimyasal Toksik Tesirler:

Klinikte rutin olarak ölçülen biyokimyasal göstergelerde yaptıkları istenmeyen değişikliklerdir.

Örn:

- Serum SGPT, SGOT artışı karaciğer hasarı
- Plazma Alkalen Fosfat artışı safra kanalı zedelenmesi...
- Hiperglisemi

1. Yalın Toksik Tesirler-3

c. Yapısal Toksik Tesirler:

İlaçların doku ve hücre düzeyinde yaptığı morfolojik bozukluklardır. En sık oluşan organlar KC ve böbreklerdir.

- i. Kimyasal etkenin kendisine bağlı: Alkilleyici antineoplastikler
- ii. İlacın reaktif metabolitine bağlı: Epoksid türevleri
- iii. İlacın aktif oksijen radikalleri oluşturmaya bağlı: Doku hasarları

2. Özel Toksik Etkiler

1. **Mutajenik Etki** (Kısırlık..)
2. **Teratojenik Etki** (Talidomid...A, B, C, D, X risk grupları)
3. **Karsinojenik Etki**

Esas olarak ilaçların **hücre çekirdeği düzeyinde** oluşturduğu kalıcı nitelikteki toksik etkileridir. İlaçların geliştirilmesi döneminde (klinik öncesi) deney hayvanlarında yaygın olarak incelenir.

Teratojenik Etki

Fetus Yaşı (hafta)	1	2 ^{1/2}	12	38
Gelişme evresi	Nidasyon	Embriyo: organ gelişmesi	Fetus:büyüme ve gelişme	
Teratojenite	Fetal ölüm	Malformasyon	Fonksiyon bozukluğu	

3. İlaç Alerjisi-1

- İlacı karşı reaksiyon, immün sistemin aktive edilmesine bağlı ise bu "İlaç Alerjisi" dir.
- Temel koşul "ilacın antijen özelliği kazanmasıdır". Antijenler 10 kilodalton'dan büyük moleküllerdir.
- Özellikleri:
 - İlaçla ilk temasta ortaya çıkmaz
 - Doza bağımlı değildir (tetik reaksiyonu)
 - Reaksiyonu "antijen+antikör kompleksi" yapar

3. İlaç Alerjisi-2

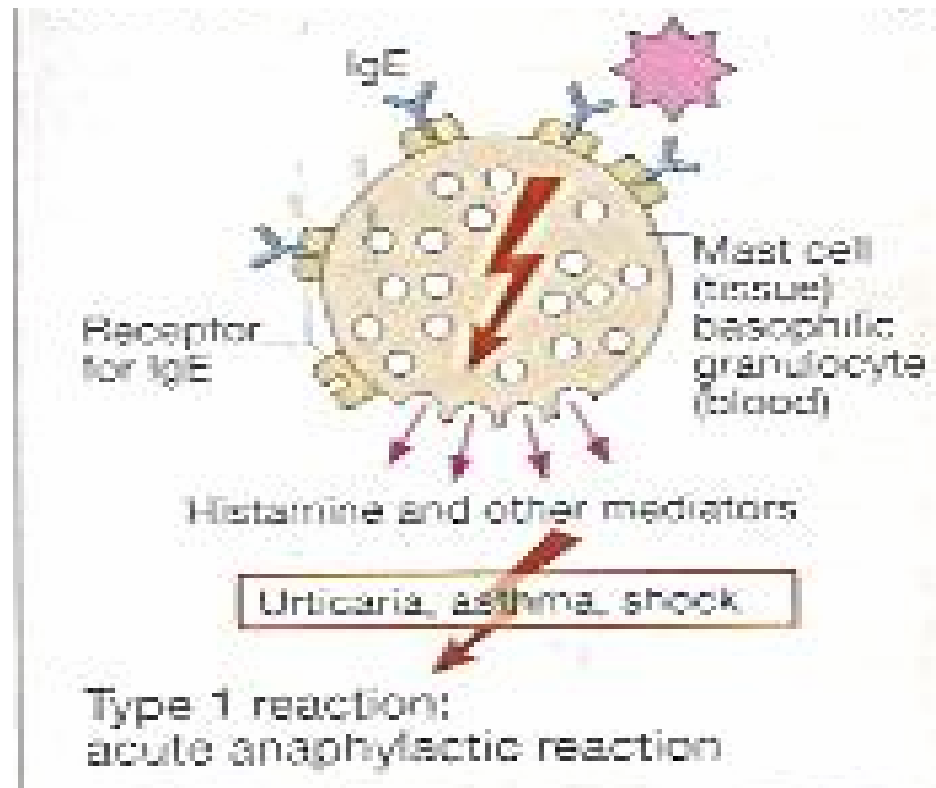
1. **Humoral İmmun Yanıt (B- lenfosit)** →
Antijen/Antikor etkileşmesi (Tip I, II, III reak.lar)
2. **Hücreyel İmmun Yanıt (T- lenfosit)** →
Antijen/ T- lenfosit etkileşmesi (Tip IV reak.)

3. İlaç Alerjisi-3

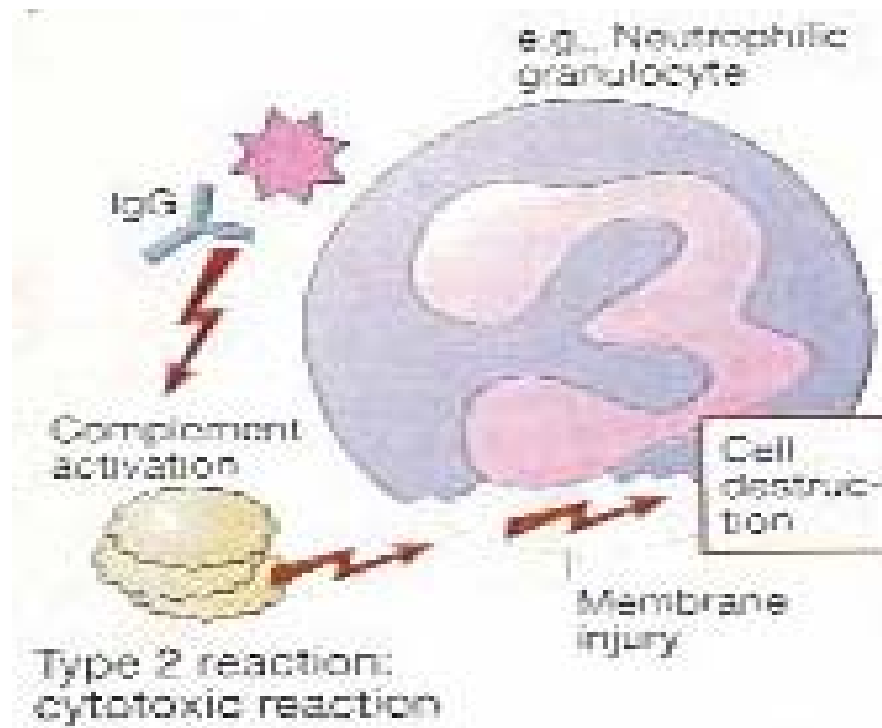
Alerjik Reaksiyon Tipleri (Gell ve Coombs Sınıflandırması)

1. **Tip I Reaksiyonlar:** Anafilaktik Reaksiyonlar (Ürtiker, astım, şok..)
2. **Tip II Reaksiyonlar:** Sitotoksik Reaksiyonlar (Transplantasyon red reaksiyonları...)
3. **Tip III Reaksiyonlar:** Toksik immün kompleks çökmesi (Vaskulit, serum hast...)
4. **Tip IV Reaksiyonlar:** Gecikmiş tip hücre aracılı reaksiyonlar (Temas dermatiti, PPD testi..)

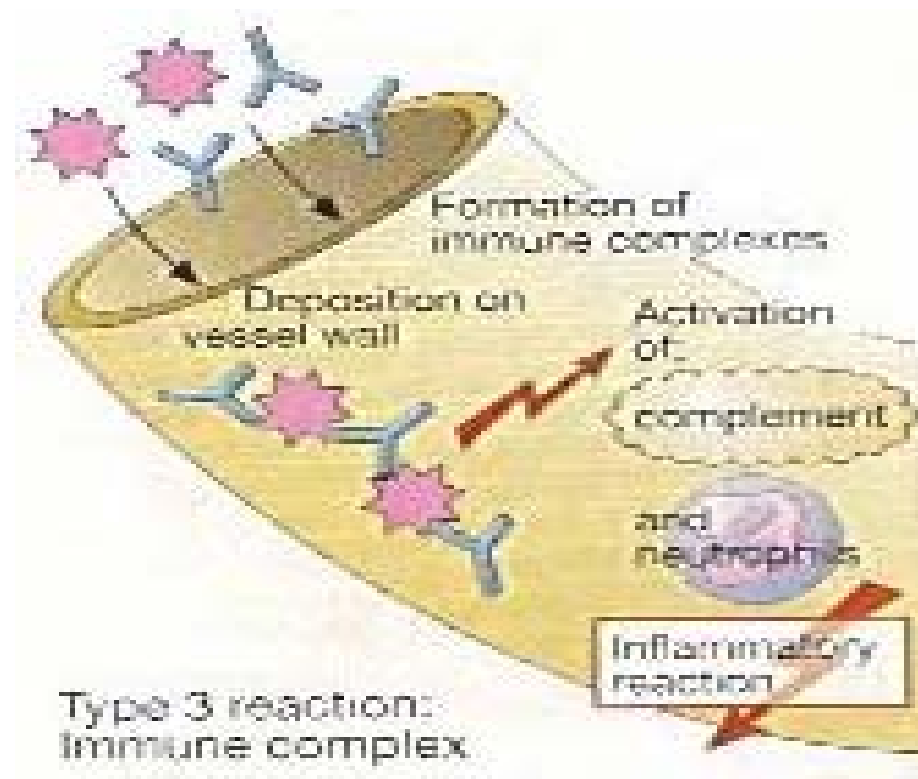
Tip I Reaksiyonlar



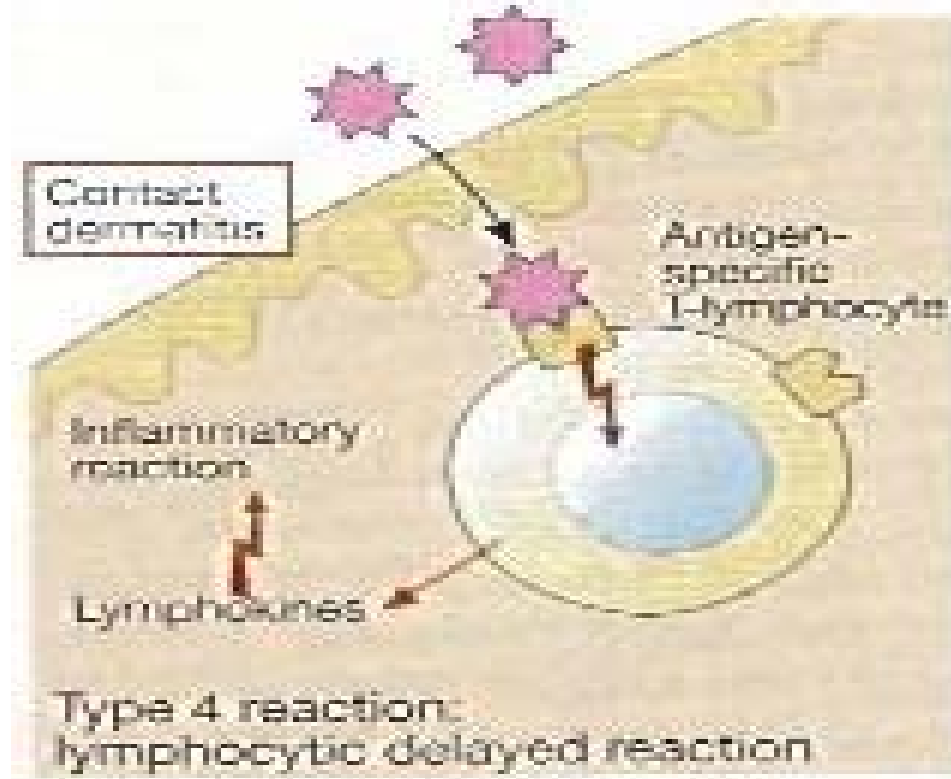
Tip II Reaksiyonlar



Tip III Reaksiyonlar



Tip IV Reaksiyonlar



4. Dayanıksızlık (Aşırı- Duyarlık) Reaksiyonları

Kişide varolan bir hastalık hali nedeniyle , onun ilacın belirli etkilerine normal kişilerden daha fazla duyarlı olması halidir.

- Astımlıların beta- blokerlere duyarlılığı
- Hipertiroidililerin sempatomimetiklere duyarlılığı
- Miyastenia Gravis'te kürara duyarlılık

5. İdiyosenkrazi ve Genetik Farklılığa Bağlı Reaksiyonlar

“Ne olmadığı bilinen ancak ne olduğu bilinmeyen”
ve genetik yatkınlıkla ilişkisi olmayan reaksiyonlara
idiyosenkratik reaksiyonlar denilir

(praktolol → göz-deri- mukoza sendromu)

Genetik yatkınlığa bağlı olarak gelişen reaksiyonlar
ile **“Farmakogenetik”** dalı ilgilenmektedir
(polimorfizm)