

Otakoidler ve ergot alkaloidleri

Prof. Dr. Öner Süzer
www.onersuzer.com

1

Antihistaminikler

- **H₁-reseptör blokerleri**
Birinci jenerasyon
antihistaminikler

1. Buklizin (Longifene)
2. Difenhidramin (Benadryl)
3. Dimenhidrinat (Dramamine)
4. Doksilamin (Unisom)
5. Hidroksizin (Vistaril)
6. Pirilamin (Peditus)
7. Prometazin (Artu)
8. Siproheptadin (Sipraktin)

- **İkinci jenerasyon**
antihistaminikler

1. Akrivastin (Semprex)
2. Feksofenadin (Telfast)
3. Loratadin (Claritine)
4. Setrizin (Zyrtec)

- **H₂-reseptör blokerleri**

1. Famotidin (Famodin)
2. Nizatidin (Axid)
3. Ranitidin (Ranitab)

2

Serotonin agonistleri, antagonistleri, ergot alkaloidleri

• Serotonin agonistleri	1. Buspiron (Buspon) 2. Eletriptan (Relpax) 3. Metoklopramid (Metpamid) 4. Sumatriptan (İmigran)
• Serotonin antagonistleri	1. Granisetron (Kytril) 2. Ketotifen (Zaditen) 3. Ondansetron (Zofran) 4. Pizotifen (Sandomigran) 5. Siproheptadin (Sipraktin) 6. Tropisetron (Navoban)
• Ergot alkaloidleri	1. Bromokriptin (Parlodel) 2. Ergotamin (Cafergot) 3. Metilergonovin (Methergine)

Otakaidler

- Latince "*autos*" kendi, "*akos*" etkili ilaç.
- Prostaglandinler, histamin ve serotoninini içeren bir grup endojen madde otakoidler olarak adlandırılır.
- Yapıları ve farmakolojik etkileri birbirlerinden çok farklı olan bu maddelerin ortak özelliği etkilerini sentezlendikleri dokuda etkilerini göstermeleridir.
- Otakoidlerin kan dolaşımındaki hormonlardan başka bir farkı da belirli bir endokrin organdan salgılanmayarak pek çok doku tarafından sentezlenebiliyor olmalarıdır.

Histamin

- Histidinden histidin dekarboksilaz etkisiyle oluşur. Pratikte bütün dokularda bulunur, fakat vücutta düzenli olarak dağılmamıştır.
- Histamin salgılanmasını soğuk, bakteriyel toksin, travma, immünolojik olaylar gibi birçok patolojik olay veya uyaran başlatabilir. Bunlardan en önemlisi immünolojik olaylardır. Mast hücresi üzerindeki IgE reseptörü ilgili antijenle karşılaşınca mast hücresi histamin salgılar. Tip I alerjik reaksiyonda olay günler hatta haftalarca sürebilir.
- Histaminin inflamasyonunda ve immün cevabın modülasyonunda önemli rolü vardır.
- Doku yaralanması sonrasında histamin salgılanır ve bunun sonucunda lokal vazodilatasyon oluşur, akut inflamasyonun mediatörleri ve antikolar açığa çıkar ve nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit ve lenfosit invaze olur.

5

Doku ve organlarda histaminin etkisi I

- Etkilerini H₁- ve H₂-reseptörler aracılığıyla gösterir.
- **Kardiyovasküler sistem:** Vazodilatasyon yapar, sistolik ve diastolik basıncı düşürür, kalp atım hızını arttırır. Kalpte refleks taşikardi, arteriyel dilatasyona bağlı baş ağrısı, sıcaklık hissi olabilir.
- **GİS düz kasları:** İleum düz kasında H₁-reseptör aracılı kasılma yapar.
- **Bronş düz kası:** H₁-reseptör aracılığıyla bronkokonstriksiyon yapar.
- **Uterus kası:** Hamilelerde anaflaksi oluşursa histamine bağlı kontraksiyonla abortus meydana gelebilir.

6

Doku ve organlarda histaminin etkisi II

- **Sinir uçları:** Güçlü bir sinir ucu uyarandır. H₁- ve H₂-reseptörler aracılıdır, ürtikerde ve böcek sokmalarında önemli bir komponenttir.
- **Salgı bezleri:** Mide paryetal hücrelerinde, H₂-reseptör aracılığıyla, asit salgılanmasını artırır.
- **Lewis'in üçlü cevabı:** Histaminin deri içine enjeksiyonu sonucu tipik bir cevap ortaya çıkar. Enjeksiyon yerinde küçük damarların genişlemesiyle bir kızarıklık oluşur. Bunu kısa sürede enjeksiyon yerinde kabarıklık ve bu ödemi çevreleyen düzensiz kırmızı renkli bir alan izler. Bu olayda sırasıyla üç tipte hücre etkilenir: küçük damarların düz kası (kızarıklık), kapiller ve venöz endotel (ödem) ve duyuşal sinir uçları (akson refleksi).

7

H₁-reseptör antagonistlerinin etkileri (antihistaminikler)

- Antialerjik
- Sedatif
- Antiemetik
- Antiparkinson
- Antikolinergik
- Adrenergik reseptör blokeri
- Serotonin reseptör blokeri
- Lokal anestetik
- Uterus düz kas gevşetici

8

H₁-reseptör antagonistlerinin klinik kullanımları

- Alerjik reaksiyonlar
- Ürtiker
- Böcek sokmaları
- İlaç hipersensitivitesine karşı
- Soğuk algınlığının semptomlarının giderilmesi
- Antiemetik
- Sedatif/hipnotik

9

H₂-reseptör antagonistlerinin etkileri

- **Asit sekresyonu ve gastrik motilite:**
H₂-reseptör blokerlerinin en önemli etkisi gastrik asit salgılanmasını azaltmalarıdır.
- **H₂-reseptör blokajına bağlı diğer etkiler:**
Anafilaktik şok gibi ciddi kardiyovasküler acil durumlarda H₁- ve H₂-blokerlerinin birlikte kullanımı önerilmektedir.
Ürtiker gibi alerjik reaksiyonlarda famotidin gibi H₂-reseptör blokerlerinin de faydalı olabileceği gösterilmiştir.

10

H₂-reseptör antagonistlerinin klinik kullanımları

- Duodenal ve gastrik ülser
- Zollinger Ellison sendromu
- Mide asit sekresyonu artışının yol açtığı diğer hastalıklar (örn. asit aspirasyon sendromu, gastroözefajiel reflü, mastositozis)
- Alerji tedavisinde H₁ reseptör antagonistlerine yardımcı olarak.

11

Serotonin

- Serotonin triptofandan sentez edilir. Serotonin, gastrointestinal sistemde (kromaffin hücrelerde), trombositlerde ve santral sinir sisteminde bulunur.
- Gastrointestinal sistem motilitesini artırır.
- Uterus ve bronş düz kasını kasar
- Serotonin büyük arter ve venlerde genellikle vazokonstriksiyon yapar.
- Trombosit aggregasyonu yapar.
- Ağrı duyumunu sağlar. Deriye enjekte edildiğinde ağrı oluşur.
- Santral sinir sisteminde önemli bir transmitterdir. Santral sinir sistemindeki etkileri karmaşıktır. Bazı nöronları uyarıp bazılarını ise inhibe eder. Bazı önemli antipsikotik ve antidepresan ilaçlar etkilerini serotonin üzerinden gösterirler.

12

Serotonin reseptör sınıflaması ve reseptörleri etkileyen ilaçlar

7 ana reseptör tipi belirlenmiştir. Katyon kanalına bağlı olan 5-HT₃ dışında tümünün hücre içi etkileri G proteinlerine bağlıdır.

5-HT₁-reseptörleri genelde beyinde bulunur ve presinaptik inhibisyon yapıcı adenilat siklazı inhibe ederler. Korteks ve amigdala da yayılmışlardır ve anksiyete ve depresyon tedavisinde çok önemlidirler.

5-HT_{1A} mizaç ve davranışla ilişkilidir. Anksiyolitik etkili **bupiron** 5-HT_{1A}-agonistidir.

5-HT_{1D} beyin kan damarlarında bulunur. Migren fizyopatolojisinde önemlidir ve vazokonstriksiyondan sorumludur. 5-HT_{1D}-reseptör agonistleri olan **sumatriptan**, **eletriptan** ve **almotriptan** migren tedavisinde kullanılırlar.

5-HT₂ periferde daha çok bulunur. Fosfolipaz C, inozitol fosfat yoluyla etkisini gösterir. Düz kaslar ve trombositler üzerinde etkilidir. Fizyolojik durumlarda 5-HT₂'nin rolü azdır fakat astım veya vasküler tromboz gibi patolojik durumlarda rolü vardır. Santral sinir sisteminde halusinojenik etkiden sorumludur. **LSD** uygulaması ile 5-HT_{2A}'nın davranış üzerine etkileri gözlenir. 5-HT₂-reseptör antagonistleri, **dihidroergotamin**, **ketotifen**, **pizotifen**, **metiserjid**, **siproheptadin** ve **ketanserin** klasik serotonin antagonistleridir.

Bu ilaçlar α -adrenoreseptör ve histamin reseptörleri üzerine de etkilidir. Dihidroergotamin ve metiserjid ergot alkaloididir ve migren tedavisinde kullanılır. Ketotifen ise astımda kullanılır.

13

Serotonin reseptörleri ve etkileyen ilaçlar (devam)

5-HT₃'ün periferde nosiseptif aferentler, enterik nöronlar ve santral sinir sisteminde eksituar etkileri vardır. 5-HT₃-reseptörü beyinde, kusma (area postrema da kusma refleksiyle ilişkili etkileriyle), davranış, heyecan, uyku, uyanıklık, duyuusal yollar, vücut sıcaklığı kontrolünden sorumludur. 5-HT₃-reseptör antagonistleri **ondansetron**, **granisetron** ve **tropisetron** özellikle kanser kemoterapisinde antiemetik olarak kullanılırlar. Metoklopramid de 5-HT₃-reseptör antagonistidir.

5-HT₄, 5-HT₃'ün bir alt grubu olarak da kabul edilebilir. Beyin, gastrointestinal sistem, safra kesesi ve kalpte bulunur. Adenilat siklazı artırarak etki eder. 5-HT₄-agonistleri **metoklopramid** ve **sisaprid** gastrointestinal sistem hastalıklarında (antiemetik olarak ve gastrointestinal sistem motilitesini arttırmak yani prokinetik etkileri için) kullanılır. Her ikisi de kolinomimetik etkilidir. Metoklopramid aynı zamanda santral etkili dopamin ve 5-HT₃-reseptör antagonistidir.

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) **fluoksetin**, **fluvoksamin**, **paroksetin** ve **sertralın** antidepresan olarak kullanılır.

14

Ergot alkaloidleri

Ergot alkaloidleri, tahıllarda özellikle çavdarda üreyen ve kontamine ettiği besinleri yiyen kişilerde ergotizme (halusinasyonlar, demans, vazospazm sonucu gangren, hamilelerde uterus spazmı sonucu düşük yapma) yol açan, *Claviceps purpurea* mantarında bulunmaktadır. Bazıları non selektif olarak serotonin reseptörlerini etkilerler.

Ergot alkaloidlerinin klinik kullanımları

Ergotamin yalnızca analjeziğe cevap vermeyen migrende kullanılır, ancak kendisi de baş ağrısı yapabilir.

Metiserjid migren profilaksisi yanı sıra karsinoid tümörün semptomatik tedavisinde kullanılır.

Bromokriptin hiperprolaktinemi ve Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılır.

Kabergolin de benzer etkili bir ergot alkaloiddir.

Ergonovin (ergometrin) uterus kasıcı etkileriyle postpartum hemorajilerin tedavisinde kullanılır. Ayrıca, koroner vazokonstriksiyon yaptığı için, koroner anjiyografi esnasında uygulanırsa variant anjina tanısı konmasında yardımcı olur.

Ergot alkaloidlerinin yan etkileri

Ergotamin kusma ve bulantı meydana getirebilir ve periferik damar hasarı olanlarda kullanılmamalıdır. Metiserjid de bulantı ve kusma yapabilir ama asıl önemli yan etkisi klinik kullanımını kısıtlayan retroperitoneal ve mediastinal fibrozis (perikardit) yapmasıdır. Periferik nöropatiye de neden olabilir.

15

Teşekkürler

16