



OTAKOİDLER



M. Pfaffendorf

Histamin · Serotonin · Anjiyotensin · Eikosanoidler

I. HİSTAMİN

Histamin (2-(4-imidoz)etilamin), hem bitkilerde hem de hayvanlarda bulunan biyojenik bir amin-dir. Pek çok haşerelerin zehirlerinin bir ögesidir. Memelilerin dokularında türlere bağlı olarak çeşitli miktarlarda histamin bulunur. İnsanlarda akciğerler, cilt ve gastrointestinal yol en yüksek konsantrasyonlara (~0.01 mg/g). Biyojenik amin dokuların ve kanın –normalde büyük miktarlarda heparin de içeren- mast hücrelerinde biyolojik açıdan inaktif formda depolanır. Antijen-antikor etkileşiminin bir sonucu olarak histamin ve diğer vazoaaktif maddeler mast hücrelerden salgılanırlar. Gastrointestinal yolun mukozasında histamin enterokromafin hücrelerinde bulunur. Bu hücrelerin gastrik asit salgılanmasının stimülasyonunda rol oynayan histamini barındırdıkları düşünülür. Merkezi sinir sisteminde histaminergic nöronlar vardır. Travma durumlarında

olduğu gibi hücrelerin mekanik olarak çökmesi histamin salınımın en sıradan yoludur. Diğer önemli mekanizmalar alerjik reaksiyonlardır. Tetikleyici reaksiyon, mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan immunoglobulin E (IgE) antikorlarına bir antijenin bağlanmasıdır. Bir dizi reaksiyon –ki bunlardan biri de kalsiyum akınıdır- histamin içeren keseciklerin ekzositozuna yol açar. Lokal ya da tüm organizma düzeyindeki alerjik reaksiyon semptomlarını belirleyen başlıca unsur histamin salımıdır.

Histamin daimin-oksidad histaminaz tarafından oksidatif desaminasyonla yıkılır. Başlıca metabolitleri N-metil-imidazol asetik asit ve imidiazol asetik asittir. Histamin en az üç özgül reseptör ile etkileşir (H1, H2, H3) (bkz. Tablo 8.1).

H1 reseptörleri esasen büyük kan damarlarının kasılmasına, küçük damarlarının gevşemesine, bronşiyal, intestinal ve rahim düz kaslarının kasıl-

Tablo 8.1 Histamin reseptörleri, agonistleri ve antagonistleri

	H1	H2	H3
Agonist	2-metilhistamin	Dimaprit	R-(α)-metilhistamin
Antagonist	Pirilamin	Simetidin	Tioperamit

masına ve kapiler geçirgenliğin artması sonucuyla vasküler endotelial hücrelerin kasılmasına aracılık ederler. H1 reseptörlerinin uyarılmasıyla lenfatik akış çoğalır. H2 reseptörlerinin uyarılması ise pulmoner arterlerin dilatasyonunu, kalp üzerinde inotropik ve kronotropik etkiyi ve –özellikle mide mukozasında- bez salgılarının artmasını indükler.

H3 reseptörleri merkezi sinir sisteminde bulunur. Presinaptik membranlara yerleşirler ve histaminerjik nöronlarda inhibitör otoresptör olarak görev yaparlar. İnsan otonomik sinir uçlarında ve iskemi sırasında nöroepinefrin salınımı inhibe edebileceği atriyal dokularda da bulunur.

H1 reseptörünün vazodilatör etkisi esasen nitrik oksidin endotelial salınımına bağlıdır; nitrik oksit vasküler düz kas hücrelerindeki çözünebilir guanilat siklazı harekete geçirebilme gücüne sahiptir. Bu etki özellikle histamin enjeksiyonu (böcek sokması) sonrasında görülen eritemadan sorumludur. Ayrıca, anafilaktik ve alerjik şokta görülen kardiyovasküler semptomlardan da yükselen kapiler geçirgenlikle birlikte sorumludur.

I.a Histamin Salınımının İnhibitörleri

Kromoglikat ve nedokromil mast hücrelerinin dış hücre membranlarını stabilize ettikleri bilinir ve böylece histamin ve lökotrienlerin salınımı inhibe ederler. Bunların antialerjik etkileri birden fazla mekanizmaya bağlı olabilir, örneğin ek olarak inflamatuvar hücrelerin histamine karşı duyarlılıklarını azaltırlar.

Sodyum kromoglikat hücreye iyi nüfuz edemez ve ancak kronik uygulama sonrasında mast hücrelerde istenen etki gözlenir. Bu nedenle, bu tip bir ilaç sadece profilaksi için kullanılabilir, akut

durumların tedavisinde kullanılamaz. Bu etki profili kromoglikatı topikal uygulama için en uygun hale getirir, örneğin alerjik astımda inhalasyon şeklinde ve gıda alerjisi için oral olarak uygulanır. Kromoglikat zor emildiği için sistemik yan etkileri seyrek görülür. Inhalasyon yoluyla uygulanması bronşiyal yolda mukozanın mekanik irritasyonuna yol açabilir. Kromoglikatla tedavinin yararlılığı esasen histaminin ayrı ayrı semptomlara katılımıyla belirlenir.

I.b. H1 Antagonisleri

H1 reseptöründe kompetitif antagonist olarak rol oynayan çok sayıda bileşik vardır. Bunların tümü az ya da çok histamine benzeyen ortak bir yapıya sahiptirler. Klasik bileşiklerin çoğu antagonistik etki gösterirler –sadece H1 reseptöründe değil, ayrıca muskarinik kolinoseptörlerde, serotonin reseptörlerinde ve adrenoseptörlerde bu tür etki görülür. Bu durum, bu ilaçların atropin benzeri yan etkilerini açıklar. Bu maddelerin katyonik amfifilik yapısı antiaritmik ajanlarınkilere benzer ve bu da bazı H1 reseptörlerinde rastlanan aritmojenik özellikleri açıklayabilir.

H1 antihistaminiklerin endikasyonları etki mekanizmalarından kaynaklanır: histamin salınımının –özellikle alerjik bir reaksiyonunun neticesi olarak (bronşiyal astım, ürtiker, gıdalara ve ilaçlara gösterilen alerjik reaksiyonlar)- klinik semptomları baskı altına aldığı tüm koşullarda endikedir. Profilaktik olarak ya da akut durumlarda intravenöz uygulama yoluyla bile kullanılabilirler.

Uygun ilacın seçilmesi ilaçların ayrı ayrı özelliklerine bağlıdır. Atropin benzeri özellikler sergileyen klasik bileşiklerin çoğu sedasyonu, taşikardiye, ağız kuruluğunu, gastrointestinal düzensizlikleri ve miktürisyonun engellenmesini indükler. Amfifilik ka-

rakterlerine bağlı olarak bazı bileşikler lokal anestetik özellikler gösterirler ki bunlar alerjik kaşıntıların topikal tedavisinde yararlı olabilirler (difenidramin, prometazin). Bazı durumlarda sedatif etkileri öyle belirgindir ki 'uyku yardımcısı' olarak kullanılırlar (difenidramin, piritilamin, doksilamin). H1 antagonistleri (difenidramin, prometazin) uyusukluğu önlemek için kullanılırlar ama bu durum zaten mevcutsa pek etkili olmazlar. Doksilamin bulantı ve kusma tedavisinde kullanılır. Atropin benzeri etkisi alerjik olmayan rinore tedavisinde yararlı olur (klorfeniramin).

Yeni geliştirilenler, merkezi yan etkilere ve otonomik transmisyon üzerinde etkilere sahip olmayan astemizol, loratadin, mekuitazin ve terfenadindir. Bu ilaçların kan-beyin bariyerini geçme konusundaki yetersizliklerine bağlı değildir, çünkü ilaçlar oldukça lipofiliktir ama olasılıkla H1 reseptörlerine karşı selektivitelerinden ileri gelmektedir. Bu ilaçlar alerjik bozuklukların kronik tedavisinde kullanılabilirler.

I.c. H2 Antagonistleri

Gastrik asit salgısı asetolin, histamin ve hormon gastrin aktarıcıları tarafından uyarılabilir. H2 reseptörleri yoluyla etki gösteren histamin bu süreçte anahtar rol oynar. Gastrik asit salgısının azalmasının arzulanacağı birkaç durum vardır ve H2 antagonistlerinin hiperasidik gastritis, ulkus düodeni, hiperasidik ülser ventrikülü, reflü esofajit, yoğun bakımdaki hastalarda gastrik mukoza lezyonları ya da majör ameliyatlardan ardından ve gastrin üreten tümörler gibi endikasyonları vardır (Zollinger-Elison sendromu).

H2 antagonistleri H2 reseptörleri ile kompetitif olarak etkileşir. Histamin reseptörünün H2 alt tipi için çok özeldirler.

Simetidin, yaklaşık %40'lık persistemik eliminasyon ile hızlıca emilen zayıf bir bazdır. Bileşik esasen böbrekler yoluyla, üçte ikisi değişmemiş ve kalanı oksitlenmiş metabolit olarak atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2.5 saattir ama bireyler arasında büyük ölçüde farklılık gösterir. Renal yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömrü uzar ve dozaj adaptasyonunu gerekli kılar. Simetidin dozağı tedavi edilecek olanın durumuna bağlıdır. Hiperasidik gastrik mukoza lezyonlarının yeniden ortaya çıkmasını önlemek için günde 400 mg yeterli olabilir ama aktif ülseri tedavi etmek için her gün akşamları tek doz olarak 800 ile 1200 mg almak gerekir. Zollinger-Elison sendromunu tedavi etmek için daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır.

Genel olarak yan etkileri az görülür ve özellikle renal yetmezliği olan hastalarda yüksek dozda kullanıldığında görülür. Merkezi yan etkileri baş dönmesi, disoryantasyon, çift görme, diskinezi ve özellikle yüksek dozlarda halüsinasyon görmedir. Ayrıca galaktore, jinekomasti ve geri dödürülebilir impotans durumları bildirilmiştir. Kan diskrazisi, geri dödürülebilir kolestat ve karaciğer enzimlerinde anormallikler meydana gelebilir. İntravenöz enjeksiyonda bradikardi ya da hipotansiyonun eşlik ettiği ekstrasistol bildirilmiştir. Simetidin, bazı ilaçların (varfarin, fenitoin, propranolol, metaprolol, labetalol, kuinidin, kafein, lidosain, teofilin, alprazolam, diazepam, flurazepam, triazolam, klordiazepoksid, karbamazepin, etanol, trisiklik antidepresanlar, metronidazol, kalsiyum kanal blokerleri ve sülfonilüreler) etkisini uzatan ve arttıran sitokrom P450-katalize oksidatif ilaç metabolizması yolunun güçlü bir inhibitörüdür. Ranitidin, famotidin, nizatidin ve roksatidin daha zayıf sitokrom P450 inhibitörleridirler. Daha yeni olan tüm bu bileşikler, niteliksel olarak terapötik etkileri benzer olmasına rağmen, simetidinden daha güçlüdürler. Simetidin endok-

rin yan etkilerini göstermezler ve karaciğer enzimlerinin yükselmesini daha seyrek olarak indüklerler.

II. SEROTONİN

Serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) oldukça farklı etkilerle vücudun çeşitli bölgelerinde aktarıcı ve aracı rol oynar. Son zamanlarda serotonin reseptörünün çeşitli alt tiplerinin bulunduğu açıklık kazanmıştır. Bu, alt tip özgül agonistleri ve antagonistleri kullanarak selektif terapötik müdahalede bulunma olasılığını yaratır.

Serotoninin yüzde doksanı gastrointestinal yolda enterokromafin hücrelerinde yerleşmiştir ve burada ring hidroksilasyonu ve dekarboksilasyonu tarafından amino asit L-triptofandan sentezlenir. Reserpine duyarlı keseciklerde depolanır. Bu hücre tipinin fizyolojik rolü şu anda net değildir. Mekanik ve nöronal uyarım üzerine serotonin salarlar. Bu hücre tipinin neoplazmi karsinoid olarak adlandırılır. Periyodik olarak aşırı serotonin salımıyla karakterizedir ve bu vazomotorik reaksiyonlara (kızarma), astım benzeri semptomlara ve diyareye neden olur. Kanda serotonin plateletlerde bulunur ve aktif taşıma mekanizması ile akümüle edilir. Bu hücrelerden serotonin salımı platelet agregasyonunun ve vazokonstriksiyonun artmasına neden olur. Merkezi sinir sisteminde beyin kökünde (nukleus rafe) ve diğer bölgelerde (hipotalamus, nukleus kaudatus) bulunur ve burada ısı düzenlenmesi, uyku, ağrı algısı, iştahın ve kan basıncının düzenlenmesine katılır. Serotoninin mizaç üzerinde etkisi vardır ve serotonin metabolizmasının bozulması depresyona, anksiyete ve migrene neden olur. Bağırsakta serotonerjik nöronlar intestinal motiliteyi modüle ederler.

Serotonin eliminasyonunun önemli bir mekanizması (geri) kabuldür (örn. plateletler tarafından). Ayrıca serotonin, monoaminoksidaz tarafın-

dan 5-hidroksindolasetaaldehide ve ardından bir aldehid dehidrojenaz tarafından 5-hidroksindolasetik aside metabolize edilir. Serotoninin vasküler etkileri karmaşıktır. Vasküler düz kaslarla doğrudan etkileşimi vazokonstriksiyonu indükler, fakat endotelium üzerindeki 5-HT reseptörlerinin uyarılması sonuçta dilatasyonla vazorelaksan faktörlerin salınımını indükler. Serotoninin intravenöz uygulaması pulmoner sirkülasyonun basıncını artırır. Sürekli infüzyon sabit kan basıncının düşmesine yol açar. Serotoninin dolaşım üzerindeki etkisi kesinlikle o andaki durumuna bağlıdır. Vasküler düz kasların yanında serotonin, bronşiyal, intestinal ve rahim düz kaslarını da kasar. Çizgili kaslar ve kalp kasları serotonin tarafından çok az etkilenirler.

5-HT reseptörlerinin sınıflandırılması çalışmaları halen sürmektedir. 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ alt tipleri, G-protein eşli reseptörlerin süper ailesine aittir, oysa 5-HT₃ alt tipi ligand geçişli iyon kanalıdır. 5-HT₁ reseptörlerinin aktivasyonu periferde olduğu kadar merkezi sinir sisteminde de eksituar ya da inhibitör etkileri tetikler. Presinaptik 5-HT₁ otoreseptörler bulunur. Periferdeki 5-HT₂ reseptörler postsinaptikal olarak konumlanırlar ve onların uyarılması sadece eksituar etkileri indükler.

Merkezi sinir sistemindeki 5-HT₃ reseptörler çeşitli nöron tipleri üzerinde yerleşirler. Aktivasyona uğramaları üzerine bu reseptörler ayrı ayrı aracıların (noradrenalin, madde P) salınımını indüklerler. Bu mekanizmaya bağlı olarak bu alt tip pek çok refleks sürecine katılır. Kalpte atrianın kasılma hızı ve gücü 5-HT₄ reseptör uyarımı tarafından arttırılır.

Terapötik amaçlar için selektif ve selektif olmayan 5-HT reseptör agonistleri ve antagonistleri kullanılırlar. Tüm bunlara ek olarak, serotonin

metabolizması geri alım inhibitörleri gibi ilaçlar ve 5-HT sentezinin substratı olan L-triptofan tarafından etkilenebilir.

II.a. 5-HT1 Agonistleri

Selektif, kısmi 5-HT1A agonisti buspiron anksiyete ve premenstrual sendrom tedavilerinde kullanılır. Buspironun etkisi yavaş ortaya çıkar (1-2 hafta) ve sedasyondan ve fiziksel ya da fizyolojik bağımlılıktan mahrumdur. Benzodiazepinlere alternatif olarak kullanılırlar.

Sumatriptan, 5-HT1D, 1B ve 1F reseptörlerin kısmi ya da tam agonistidir. Akut migren tedavisinde kullanılır ve anormal biçimde genişleyen kranial arteriollerini daraltır ve madde P'nin ve kalsitonin-gen ilişkili peptidin salınımını inhibe eder. Çoğunlukla iyi tolere edilmesine rağmen, sumatriptan şüpheli hastalarda koroner spazmı ve disritmiyi tetikleyebilir. Diğer triptanlar, naratriptan, rizatriptan ve zolmitriptandır. Parsiyel agonist-antagonist metiserjit ve kısmi ya da tam agonist ergotamin gibi ergot alkaloidler migren tedavisinde ve profilaksisinde kullanılırlar. Atak sıklığı yüksek olan dirençli migren durumlarında metiserjit daha etkilidir ve 5-HT2 reseptör antagonisti ve 5-HT1 reseptör agonistidir. Bu bileşikler etkili vazokonstriktörlerdir ve periferel vasküler hastalıkları, koroner arter hastalıklarını ve hipertansiyonu şiddetlendirirler. Fetal hasara yol açabilecekleri için hamile kadınlarda kontrendikedirler.

II.b. 5-HT4 Agonistleri

Metoklopramit, D2 dopamin reseptöründe antagonistik özelliklere sahip, kısmi 5-HT4 agonistidir. Gastroparez ve gastroözofageal reflü hastalıklarının

tedavisinde terapötik olarak kullanılan prokinetik etkiler sergiler. Metoklopramit etkili bir antiemetiktir. Dopamin antagonizminden dolayı distoniz ve Parkinson hastalığı gibi yan etkileri indükler. Ayrıca, metoklopramit jinekometri, galaktore ve meme duyarlılığı gibi hiperprolaktineminin tipik semptomlarına yol açan prolaktin salınımını artırır.

Sisaprid gibi daha yeni 5-HT4 agonistleri –dopamin antagonizmi eksikliğine bağlı olarak– ekstrapiramidal yan etkiler taşımazlar. Bununla birlikte, sisapridin taşikardiye ve torsadesin de point aritmiyi indükledikleri düşünülür. Bu durum özellikle sisaprid, ketokonazol, flukonazol, eritromisin ya da klaritromisin gibi aynı sitokrom P4503A4 yolu aracılığıyla metabolize edilen ilaçlarla birlikte verildiğinde ortaya çıkar.

II.c. 5-HT2 Antagonistleri

Trazodon, nefazodon, klozapin ve risperidon gibi 5-HT2 antagonistleri şizofreni ve depresyon tedavilerinde kullanılırlar. Adrenoseptörleri ve aynı zamanda H1-histamin reseptörlerini bloke ederler. Hipotansiyon, rahatsızlık ve kilo artışı meydana gelebilir.

5-HT2 ve aynı zamanda α 1-adrenoseptör antagonisti olan ketanserin, hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Her iki reseptör sistemiyle de etkileşim içinde olması terapötik etkisine katkıda bulunur.

II.d. 5-HT3 Antagonistleri

Ondansetron ve granisetron gibi 5-HT3 antagonistleri, operasyon sonrası tedavide ve kanser tedavisinin tetiklediği bulantı ve kusmada kullanılan çok güçlü bir antiemetiktir. Ondansetronun kasıntı karşıtı etkinliğinin bulunduğu da kanıtlanmıştır.

II.e. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

Serotoninin, fenelzin ve tranilspromin tarafından enzim monoaminoksidaz (MAO) elimine edilerek inhibe edilmesi depresyon ve hipertansiyon tedavilerinde kullanılır. Amin içeren gıdalarla, monamin ilişkili ilaçlarla çok sayıda etkileşime girmesi sonuçta ölümcül hipertansif kriz, hemoraji, aritmi ve nöbetlere yol açabilir. Özgül serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile birlikte alınması benzer etki-lere yol açabilir ve bu nedenle konrendikedir.

II.f. SSRI

Bu nedenle MAO inhibitörleri, daha az problem çıkaran SSRI ile değiştirilir. Bu gruba dahil olan bileşikler, fluvoksamin, fluoksetin, sertraline ve paroksetindir. Depresyon, obsesif-kompulsif bozukluklar ve bulimi tedavilerinde klinik olarak kullanılırlar. SSRI'lerin tümünün etkisi yavaş ortaya çıkar (1-2 hafta). İnsomni ve kilo kaybını indüklerler. Antidepresan venlafaksin hem serotonin hem de noradrenalin geri alımını inhibe eder ve dolayısıyla ek olarak hipertansiyonu indükleyebilir.

Fenfluramin ve onun aktif izomeri deksfenfluramin, serotonin salınımını uyararak ve onun geri alımını inhibe ederek etki gösterir. Deksfenfluramin, rasemik karışımın L-fenfluramine bağlı amfetamin benzeri özelliklerinden yoksundur. Her iki izomer de antiobezite etkinliği sergiler; fakat az görülen ama çok ciddi kardiyotoksisteye neden olmalarından dolayı birkaç batı ülkesinde pazardan kaldırılmışlardır.

Serotonin düzeylerinin sürekli artmasını indükleyen tüm ilaçlar, küçük pulmoner arterlerin hipertropik düz kas yüzeyinin temelinde pulmoner hiper-

tansiyonu indükleyebilirler. L-Triptofan serotonin ve triptamin, kinurenin ve kunolinik asit gibi diğer biyolojik maddelerin öncüsüdür. Ayrıca, protein sentezinde temel bir substrattır. L-Triptofanın beslenmeyle alınması serotonin üretimini artırabilir. Hafif uyku bozuklukları tedavisinde bu aminoasit kullanılır.

III. ANJİYOTENSİN

Yüksek sodyum boşaltımına ve düşük böbrek perfüzyonuna cevap olarak Bowman kapsülündeki afferent arteriölün buluşma bölgesinde yerleşmiş uzman hücreler ve distal tübüllülüs (jakstglomerüller cihaz) kan akışına bir glikoprotein salgılar: asit proteaz renin. 35.000 ile 42.000 arasında bir moleküler ağırlığa sahip, pepsin ve katepsin D ile aynı gruptan bir enzimdir. Renin salınımının bir diğer güçlü uyarıcı β 1-adrenoseptörlerin aktivasyonu sayesinde sempatik sinir sisteminden gelir. Vazopresin, potasyum ve kaskadın son ürünü ve efektörü, anjiyotensin II, renin salınımını inhibe eder. Reninin bilinen tek substratı esasen karaciğerde sentezlenen ve salgılanan glikoprotein anjiyotensinojendir (moleküler ağırlığı 52 000 ile 60 000). Konsantrasyonları Km 'nin altında olmasına rağmen (reaksiyon oranının %50'sini sağlamak için gereken konsantrasyon) plazmada daima bulunur. Renin, anjiyotensinin amino terminal sonundan bir dekaeptiti ayırır ki bu anjiyotensin I'dir. Bu dekaeptit biyolojik olarak inaktifdir ve başka bir peptidaz için gerekli substratı oluşturur: dipeptidil karboksipeptidaz anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE). Reninden daha az substrata özgü enzim olan bu enzim anjiyotensin I'nin karboksil terminal sonundan son iki aminoasidin -histidin ve lösinin- parçalanmasını katalize eder ve kaskad anjiyotensin II'nin biyolojik olarak aktif son ürününün oluşumuna yol açar. Anjiyotensin I

dönüşümünün yanında ACE, bradikinin (kanin II) inaktivasyonunu ve diğer aktif nakil araçlarını ve madde P ve enkefalin gibi hormonları katalize eder. Yüksek aktivite ile vasküler endoteliumda, özellikle pulmoner sirkülasyonda yerleşir. Kaskadın tüm bileşenlerinin, kalp ve vasküler kanal duvarı da dahil olmak üzere çeşitli dokularda bulunabileceği kanıtlanmıştır. Lokal renin-anjiyotensinin bu sistemin bütün etkisine ne ölçüde katıldığı henüz tam açıklık kazanmamıştır.

Kaskadın oran sınırlayıcı adımı renin salımyken, biyolojik olarak aktif bileşiği oktapeptit anjiyotensin II'dir. Kan basıncının olduğu kadar sıvı ve elektrolit dengesinin temel düzenleyicisi budur. Kan damarları, adrenal korteks, böbrek ve merkezi sinir sistemi gibi çeşitli yapılarda etkisini gösterir. Anjiyotensin II için en az iki farklı reseptör alt tipi belirlenmiş olmakla birlikte (AT1 ve AT2), AT1 alt tipi agonistin kardiyovasküler etkilerinin çoğundan sorumludur.

15-60 saniyelik yanlanma ömrüyle, anjiyotensin kandan atılır. Farklı anjiyotensinazlar tarafından, çoğunlukla inaktif fragmanlara neden olarak çeşitli pozisyonlarda parçalanır. Ayrıca AT1 reseptörlerini aktive edebilen heptapeptit anjiyotensin III ([des-Asp¹] anjiyotensin II) bunların dışında kalır.

Vasküler düz kaslar üzerindeki AT1 reseptörleriyle doğrudan etkileşiminden ve bu yapının sempatik uyarımından doğan anjiyotensin II çok güçlü bir vazokonstriktördür. Noradrenalinin salımı ve postsinaptik etkisi anjiyotensin II tarafından arttırılır. Ayrıca, bu oktapeptit adrenal korteksin zona glomerulozasından mineralokortikoid aldosteron salgılanmasını uyarır ve bu da su ve sodyum tutulmasına neden olur. Dolaylı ve aldosteron aracılı etkinin yanında anjiyotensin II, renal vazokonstrik-

siyonu indükleyerek ve proksimal tübüler sodyum geri emilimini artırarak renal fonksiyonu doğrudan etkiler. Anjiyotensin II merkezi sinir sisteminde su ve tuz isteğini indükler ve antidiüretik hormonun (ADH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını artırır.

Anjiyotensin II, ayrıca, vasküler ve kardiyak hipertrofiye ve remodellemeyi indükleyen ya da en azından katılan bir büyüme faktörüdür. Fizyolojik koşullarda birlikte alınan renin-anjiyotensin sistemi kan basıncını olduğu kadar hacim ve elektrolit homeostazını da korur. Kalp yetmezliği gibi patolojik koşullar altında kan basıncını ve sıvı tutulmasını artırarak, kalbin ön ve art yükünü artırır.

Kalp yetmezliği ve temel hipertansiyon da dahil olmak üzere çeşitli patolojik koşullar altında bu sistemin etkinliğinin azaltılması arzullanır.

III.a. ACE İnhibitörleri

Terapötik olarak yararlı ilacın oluşturulmasına yol açan ilk girişim oral olarak aktif ACE inhibitörlerinin (bkz. Bölüm 22) geliştirilmesidir. Bu bileşikler (kaptopril bunların ilkidir) anjiyotensin II'nin iki ya da daha çok karboksiterminal amino asitli yapısına benzerdir ve bu nedenle ACE'ye karşı yüksek afinite gösterir. Anjiyotensin II'nin tüm etkisi – vazokonstriksiyon ve sıvı tutulması da dahil olmak üzere- ACE inhibitörleri tarafından bloke edilebilir. Bu ilaçlarla uygulanan tedavide renin ve anjiyotensin I düzeyleri yükselir. ACE pek de substrata bağlı bir enzim olmadığı için çeşitli başka sistemler de bu ilaçlar tarafından etkilenirler. Bu sistemlerin en önemlisi bradikinin sistemidir. Bradikinin, enzim kallikren tarafından yüksek moleküler ağırlıklı kininojenden klevaj yoluyla ayrılmasıyla oluşan vazodilatuar bir peptittir. Bu kinin iki karboksipeptidaz tarafından

elimine edilir: kininaz I ve II. Kininaz II ACE ile benzerdir. Bu enzimin inhibisyonu bradikinin akümülyasyonuna neden olur. Vazokonstriktif hormon anjiyotensin II sentezinin inhibisyonu ve vazodilatuar bradikininin eliminasyonunun inhibisyona uğraması, kan basıncının düşmesiyle ilgili potansiyel sinerjistik etkiler sağlarken, ACE inhibitörlerinin yan etkilerinin bradikinine bağlı olduğuna inanılır (anjyonörotik ödem ve öksürük gibi).

Oldukça çok sayıda ACE inhibitörü sunulmuştur. Bunlar arasındaki temel farklılık ACE enzime karşı afiniteleridir. Nitelik açısından başka önemli bir farklılık yoktur. Daha iyi bir biyoyararlanım sağlamak için bu bileşiklerin çoğu ester formunda ön ilaçlardır. Göreceli olarak lipofilik pro-ilacın rezorpsiyonundan sonra ester kısmı, serum esteraz serbestleştirici aktif serbest asit tarafından hidrolize edilir. Ramipril, enalapril, fosinopril, perindopril, kvinapril, ve trandolapril örnek olarak gösterilebilir. Ön ilaç olmayan direkt etkili ACE inhibitörlerine kaptopril ve lisinopril örnek gösterilebilir.

ACE inhibitörlerinin başlıca yan etkisi öksürük, hipotansiyon, anjiyonörotik ödem ve hipokalemi-dir. Renal arterlerin sitonozunda, böbrek naklinde ve gebelikte kontrendikedir.

III.b AT1 Reseptör Antagonistleri

ACE inhibitörleri genelde etkili olmalarına ve iyi tolere edilmelerine karşın, anjiyotensin II'nin etkisini inhibe etmek için bir başka grup ilaç geliştirilmiştir: AT1 reseptör antagonistleri. Bu grup ilaçlar, AT1 reseptöründe ana bağlanma alanı için anjiyotensin II ile rekabet halindeki peptid olmayan antagonistlerdir. Türe ve doku tipine bağlı olarak antagonizm aşılabilir ya da değildir, bu durum yüksek anjiyotensin II konsantrasyonu ile tamamen

tersine çevrilemez. Bu grubun ilk ilacı, difenilimidazol türevi losartandır. Losartan oral olarak aktiftir ve canlı ortamda (in vivo) daha güçlü bir metabolite dönüştürülür.

Diğer bileşikler vaslartan, irbesartan, eprosartan ve kandesartandır.

ACE inhibitörleri ile karşılaştırıldıklarında başlıca üç farklılık görülür; AT1 blokeri bradikinin metabolizmasına müdahale etmez ve bu nedenle de bradikinin akümülyasyonunu indüklemeyiz. Bu daha az öksürük ve ödem görülmesini açıklayabilir. Böbrekteki renin salımı, anjiyotensin II tarafından verilen negatif geribildirim duyarlıdır. Bu mekanizma AT1 reseptörleri tarafından yerine getirilir. Özgül antagonistlerin kuşatması, belirgin biçimde renin salımı ve dolayısıyla yüksek anjiyotensin II düzeylerine neden olarak geribildirim döngüsünü inhibe eder. Bilinen tüm kardiyovasküler etkilerin büyük çoğunluğuna –antagonistler tarafından kuşatılan– AT1 reseptörleri aracılık etmesine rağmen, AT2 reseptörleri gibi, mevcut yüksek hormon konsantrasyonlarına maruz kalan diğer alt tipler de vardır. Açıkça anlaşıldığı üzere bu durum AT1 blokerlerinin terapötik etkilerini olumsuz etkilemez ama bilinmesinde yarar vardır.

IV. EIKOSANOİDLER

Lokal hormonların büyük bölümü çoklu doymamış C18 ve C22 yağ asitlerinden türer. Bunlar prostaglandinler, tromboksanlar, hidroperoksieikosatetraenoik asitler (HPETE), hidroksieikosatetraenoik asitler (HETE), lökotrinler ve lipoksinlerdir. En önemli substrat arasıdonik asittir ki bu organik, dört farklı pozisyonda doymamış C20 yağ asitidir: 5, 8, 11, 14-eikosatetraenoik asit. Yüksek hayvanların hücre membranlarının iskeletini oluşturan fosfolipidlerin

bir bileşeni de arasıdonik asittir. Genelde fosfolipidin gliserol omurgasında 2 pozisyona yerleşir ve burada fosfolipaz A2 enziminin etkinliğiyle parçalanabilir. Buna ek olarak, fosfolipaz C ile fosfatidilinositol reaksiyonunun ürünü olan diasilgliserolden özel bir lipaz ile ayrılabilir. Bu lipaz reaksiyonları özel olan ya da olmayan uyarıların sonucu olabilir ya da reseptörlerin sinyal transdüksiyon kaskadında kurucu bir bölüm oluşturabilir. Serbest asit iki ayrı enzim sistemi için substrat oluşturur: siklooksijenaz ve lipoksijenaz.

IV.a. Prostaglandinler

Siklo-oksijenaz ya da prostaglandin endoperoksit sentetaz (hemoproteine bağlı bir membrandır), pentan ringinin oksijenasyonu ve siklizasyonunu katalize eder ve sonuçta ortaya kararsız prostaglandin G2 çıkar. Aynı enzim C15 hidroperoksi grubun, ortaya prostaglandin H2 çıkmasına neden olarak, hidroksil gruba indirgenmesinden de sorumludur. Bu enzim steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçların hedefidir (NSAID, bkz Bölüm 28). Kortikosteroidler tarafından (bkz Bölüm 26) substratı arasıdonik asitin uygunluğunun, fosfolipaz A2'nin inhibisyonu tarafından azaltılması yoluyla bu enzimin etkisi dolaylı olarak inhibe edilir. Özel enzimler endoperoksid prostaglandin H2'yi, tromboksan A2 (TXA2) ve prostasiklin (PGI2) kadar prostaglandinleri (D2, E2, F2alpha) sentezlemek için substrat olarak kullanırlar. Prostaglandinler sayı ve pozisyon açısından keto- ve hidroksil gruplardan farklılık gösterirler. Prostaglandin E2 inflamasyon, nosisepsiyon ve pirojene bağlı ateş gibi patofizyolojik süreçlerde özellikle önemlidir. Belli bir uyarı tarafından PGE2 salımı, vazodilasyon yoluyla kan akışını artırır, plazmanın ekstrasvazasyonunu artırır ve nosiseptörlerin hipersensitivitesini indükler. Bu durum tipik lokal inflamasyon işaretlerine yol açar: şişlik, eritema,

ısının ve ağrının artması. Çok sayıdaki bakterinin hücre membranını oluşturan bileşenler, endotoksin (lipopolisakarid, *exogeneous pyrogen*) rolü üstlenirler ve hipotalamusun perioptik bölgesinde PGE2 salımı için uyarı olan interlökin-1 (*exogeneous pyrogen*) salımını indükler. Prostaglandin etkisi altında normal vücut ısısı değerleri yükselir. Bu tümüyle patafizyolojik bir mekanizmadır; çünkü prostaglandin sentezinin inhibisyonu ateşi önleyebilir ya da inhibe edebilir ama normal vücut sıcaklığını etkilemez. Prostaglandinlerin bu etkilerinin sıralanması, siklooksijenaz inhibisyonunun antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilere yol açmasını anlaşılır kılar. PGE2'nin bir diğer önemli fonksiyonu renal sirkülasyonda indükleyebildiği vazodilasyondur. Lokal olarak üretilen PGE2 renal perfüzyonu artırır.

PGE2 ve PGF2α mukus üretimini artırır ve gastrik mukozadaki asit salgısını azaltır. gastrointestinal yolun motilitesini uyarırlar. PGF2α vazodilasyonu, bronkokonstriksiyon ve rahim düz kaslarının uyarımını hormonal durumdan bağımsız olarak indükler. Bu etki rahmin aktivasyonu için terapötik olarak kullanılır. PGE2 de rahmi uyarır ve gebelik durumunda doğumu indüklemek için kullanılır. Bronkodilasyonu, gastrointestinal yolda yüksek mukus salgısını ve platelet agregasyonunun inhibisyonunu indükleyebilmesine karşın PGD2 daha az önem taşır. Prostaglandinler etkili bir metabolizmaya bağlı oldukları için yanarınma ömürleri çok kısadır. Prostaglandinleri terapötik olarak kullanma çabasının amaçlarından biri daha kararlı türevler bulmaktır (misoprostal, anti-ülser ilaç ve rahmin uyarılmasında kullanılan sulproston). İkinci amaç olan yüksek organ selektivitesi ise başlanmadı; sentetik prostaglandin kadar doğal prostaglandin de kusma, gastrointestinal motilitenin aşırı uyarılması, diyare, bronkokonstriksiyon, hipotansiyon ve bradikardi gibi çeşitli yan etkileri indükler.

Diğer prostaglandinlerin tersine prostasilin (PGI₂) iki pentan ringe sahiptir ve bunlardan biri oksijen atomu içerir. Vasküler endotelium tarafından oluşturulur ve yarılanma ömrü yaklaşık 5 dakikadır. Güçlü, cAMP bağımlı bir platelet agregasyonu vazodilatörü ve inhibitördür. Fizyolojik koşullar altında PGI₂ önemli bir periferik perfüzyon ve mikrosirkülasyon düzenleyicisidir. Kimyasal olarak kararlı türevi iloprosttur ve şu anda periferik perfüzyonu ve oksijenasyonu geliştirmek için bir terapötik olarak incelenmektedir. Tromboksan A₂ esasen plateletler tarafından salınır ve sentezlenir. Yarılanma ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Güçlü bir vazokonstriktördür ve platelet agregasyonunu artırır. PGI₂ ve TXA₂ arasında vasküler bütünlüğü korumaya yönelik fonksiyonel bir antagonizm olduğu açıkça görülmektedir. Herhangi bir doku hasarı endotelial PGI₂ üretiminin ve etkisinin azalmasına neden olur ki bu da kanamayı durdurmak ve yaranın kapanmasını başlatmak için TXA₂ tarafından indüklenmiş vazokonstriksiyona ve platelet agregasyonuna yol açar. Endoteliumun hasar görmesi ya da mekanik bir zarar olmaksızın fonksiyonunu yitirmesi (ateroskleroz gibi) gibi patolojik koşullar altında trombozu ve vazospazmı, tromboksan indükleyebilir.

IV.b. Lökotrienler

Biyolojik olarak çok aktif olan lökotrienler doğrudan araşidonik asidi substrat olarak kullanan 15-lipo-oksijenaz enzimi tarafından oluşturulur. Fosfolipaz A₂'nin kortikosteroidler tarafından inhibe edilmesi (bkz. Bölüm 9) substratın elverişliliğini azaltır. Nötrofiller, mast hücreleri, monositler, makrofajlar ve kreatinositler, lökotrienleri akci-

ğerde, dalakta, beyinde ve kalpte sentezleyebilir. Lökotrienler, araşidonik asidin farklı pozisyonlarda bulunan ve farklı ölçülerde oksitlenmiş türevleridir. Ayrıca, lökotrienler glutatonya (LTC₄) eş olabilirler, bu kompleksten ya glisin (LTE₄) ya da glutaminik asit (LTD₄) ayrılabilir. Bu durum çok sayıda farklı ama yakın ilişkili maddenin ortaya çıkmasına neden olur. İnflamasyonda özellikle lökotrien B₄ çok önemlidir, çünkü lökositlerin kemokinetik ve kemotaktik etkinliklerini artırır. Bu mekanizma satesinde lökositlerin inflamatuvar bölgeye infiltrasyonuna katkıda bulunurlar. 5 pozisyonunda glutatyon tarafından ikame edilen lökotrienler arasında, 'yavaş reaksiyona geçen maddeler' olarak adlandırılan grup anafilaksida başlıca rolü üstlenir. Bu bileşikler kan damarlarını genişletirler, vasküler geçirgenliği artırır ve bronkokonstriksiyonu indüklerler. Anafilaktik şokta, bronşiyal astımın çeşitli türlerinde ve inflamasyonda rol oynarlar. Yarılanma ömürleri çok kısadır. Prostaglandinlerin aksine oluşumları siklo-oksijenaz inhibitörleri tarafından etkilenmez. Fakat kortikosteroidler gibi yaygın substrat araşidonik asitin fosfolipidlerden liberasyonunu fosfolipaz A₂ aktivitesini düşürerek inhibe eden maddeler hem siklo-oksijenaz hem de lipo-oksijenaz yollarını inhibe ederler. Lökotrien formasyonunu bloke eden 5-lipo-oksijenaz inhibitörleri ya da reseptör fonksiyonunu bloke eden sisteinil lökotrien reseptör antagonistleri bileşikler geliştirilme aşamasındadır. Bunlar çoğu astımda ve ilgili durumlarda gösterdikleri yararlılıklar konusunda test edilmektedirler ve son zamanlarda astımda kullanılmak üzere ilk lökotrien reseptör antagonisti olan montelukast adlı ilaç pazara girmesi için onay almıştır. Zafirlukast ve pranlukast gibi diğerlerinin de kısa süre sonra onu takip etmeleri beklenmektedir.

İLERİ OKUMA

- Fitzgerald GA, Murray R, Moran N, *v.d.* (1991) Mechanisms of eicosanoid action. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leu-kotr Res* 21B, 577-81.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR *v.d.*, International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin) *Pharmacol Rev* 46,157-203.
- Killiam AL, Cohen ML (1994) Serotonin and smooth muscle. In *Handbook of Experimental Pharmacology, Pharmacology of Smooth Muscle*, Szekeres L, Gy Pap S, editors. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Nicosia S, Patrona C (1989) Eicosanoid biosynthesis and action: novel opportunities for pharmacological intervention. *FASEB J* 3,1941-8.
- Olson DM, Zakar T (1993) Intrauterine tissue prostaglandin synthesis: regulatory mechanisms. *Semin Reprod Endocrinol* 11,234-49.
- Simons RE, Simons KJ (1994) The pharmacology and use of H₁-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med* 330,1663-70.
- Smith WL (1989) The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochem J* 259,315-24.
- UvnSs B, (der.) (1991) *Histamine and Histamine Antagonists. Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Winbery S, Lieberman PL (1996) Anaphylaxis and histamine antagonists. *Immunol Allerg Clin North Am* 16, 297-32.