

## İLÂÇLAR ARASINDA ETKİLEŞME

Kemal Ozan\*

Modern veteriner hekimlikde, ilâç adı altında, gelişme ve verim arttırıcı veya hastalıklardan koruyucu ve sağıtıcı amaçlarla kullanılmaları gittikçe artan, antibiyotik, hormon, vitamin, trankilizan ve antiparaziter gibi maddelerin, ekseriya bir arada uygulanmalarının ortaya çıkardığı çeşitli sorunlardan biri de, söz konusu bu ilâçlar arasındaki etkileşme olaylarıdır. Zira, organizmada bir ilâcın bulunması, diğer bir ilâcın bu organizma üzerindeki etkisini önemli bir şekilde değiştirebilmektedir. Bu değişiklik, yani ilâçlar arasındaki etkileşme ya aynı yönde veya aski yönde olur. Şöyle ki:

Değişik özellikte, iki A ve B ilâcı, aynı zamanda ve her birinden a ve b miktarları nispetinde verilmek suretiyle uygulanmış olsun. Bu takdirde, belirecek Y etkisi için farmakolojik yönden üç ihtimal düşünülebilir<sup>4,6</sup>.

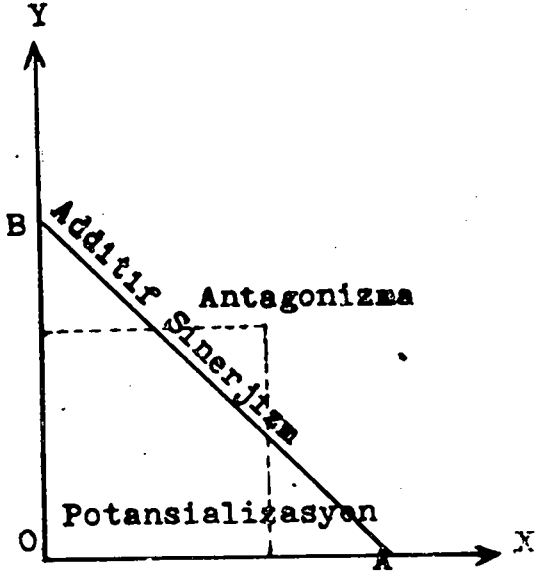
$$Y = a + b \longrightarrow \textit{Additif sinerjizm.}$$

$$Y > a + b \longrightarrow \textit{Potansializasyon.}$$

$$Y < a + b \longrightarrow \textit{Antagonizma.}$$

Bu ihtimalleri grafiksel olarak gösterecek olursak (Şekil: 1): Etkinin additif olmasına tekabül eden noktalar, izodinam a ve b dozlarını birleştiren doğru üzerinde bulunur. Bu sebeple, A ve B ilâçlarının değişen miktarlarının karışımı ile aynı etkiyi daima elde etmek için, her iki ilâç için kullanılacak  $a_1$  ve  $b_1$  dozlarının  $a_1 b + a b_1 = ab$  formülüne uygun olması gerekir. Eğer aynı etki A'nın  $a_1$  dozuna, B'nin  $b_1$  den küçük bir  $b_2$  dozu ilâve edilmek suretiyle elde edilirse, bu bir potansializasyon örneğidir. Aksine, aynı etkiyi elde etmek için,  $a_1$  dozuna  $b_1$  den yüksek bir  $b_3$  dozu ilâve etmek gerekirse, bu bir antagonizma olayının mevcudiyetine delâlet eder.

\* Veteriner Fakültesi. Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Öğretim Üyesi.



Şekil: 1. İki A ve B ilâcı arasındaki etkileşimin grafiksel olarak gösterilmesi.

Bu deyimleri daha geniş bir şekilde açıklayalım:

**Sinerjizm:** Her hangi bir A ilâcının etkisi, bir diğer B ilâcının aynı zamanda kullanılması ile artarsa, bu iki A ve B ilâcının sinerjik olarak etkidikleri kabul edilir. Gözlenen etki A ve B ilâçlarının ayrı ayrı sebep oldukları etkilerin toplamına eşit ise, buna *additif sinerjizm* denir. Eğer elde edilen etki, iki ilâcın ayrı ayrı toplam etkisinden daha fazla ise, buna da *potansiyalizasyon* denir<sup>1</sup>.

Sinerjik etkileşme üç şekilde tefsir edilebilir:

1. *A ve B ilâçlarının aynı reseptörlere etkimesi hali:* iki farklı ilâç, aynı reseptörler üzerine tesir ederse, aralarındaki etkileşme additif sinerjizm şeklinde belirir. Bu duruma tipik bir örnek olarak, atropin ve hyosciamin gibi iki parasimpatolitik ilâcın pupilla üzerindeki etkisi gösterilebilir. Her ikisi de parasimpatolitik olarak, iris'in kolinerjik sifinkter tonusunu kaldırmak suretiyle etkiyerek pasif bir midriaz'a sebep olurlar.

2. *Farklı reseptörlere etkimekle beraber aynı etkiye sebep olma hali:* Bu tip sinerjizm'e örnek olarak, bir simpatomimetik (kokain) ile bir parasimpatolitik (atropin) ilâcın etkileşmesi gösterilebilir. Birinci ilâç kokain, iris dilâtatörü üzerine direkt bir etki neticesi aktif bir midriaza sebep olur. İkinci ilâç atropin ise, birinci halde zikredildiği şekilde, sifinkter tonusunu kaldırarak pasif bir midriaz yapar.

Netice olarak, her iki halde de bir midriaz görülmekle beraber, *birinci halde*:

$$\left(\frac{a}{2} + \frac{b}{2}\right) = \left(\frac{a}{2}\right) + \left(\frac{b}{2}\right)$$

*İkinci halde ise*: İki etkinin toplamı, ayrı ayrı etkiler toplamından daha büyüktür ve ancak bu iki ayrı etkiler toplamından sonra potansiyalizasyon ortaya çıkar:

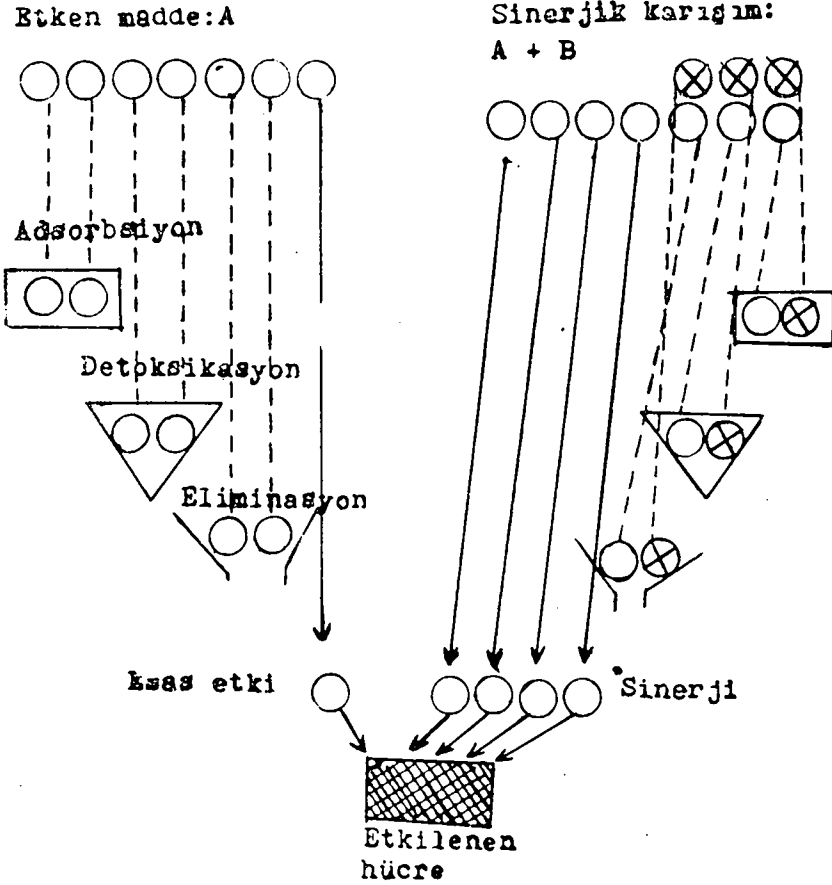
$$\left(\frac{a}{2} + \frac{b}{2}\right) > \left(\frac{a}{2}\right) + \left(\frac{b}{2}\right)$$

Buraya kadar problem, her ne kadar basit gibi görülüyorsa da, aslında oldukça karmaşıktır<sup>7</sup>. Örneğin: Yukarıda birinci haldeki iki A ve B ilâcının aynı reseptörler için, ilgileri aynı değilse, bir rekabet durumu ortaya çıkar. Eğer A daha aktif ve reseptörlere karşı daha fazla bir ilgiye malikse, şüphesiz A'nın dozu en büyük etkiye sebep olacaktır. Böylece, tüm etki yalnız A'nın etkisinden ibaret veya bundan az noksan olacaktır.

Eğer A ilâcı daha aktif, fakat B ilâcı da reseptörlere karşı daha fazla bir ilgiye malikse, bu iki ilâcın karışımının etkisi, yalnız B'nin etkisine eşit veya ondan biraz fazla, fakat A'nın yalnız olarak sebep olduğu etkisinden daha küçük olacak, bu durum da bir antagonizma olarak belirecektir. Bu şekildeki etkileşmeyi Smith ve Lehman<sup>4</sup> methadon ve izomethadon gibi, benzer yapıda iki analjezik karışımı üzerinde gösterdiler. Zira, bu karışımın sebep olduğu etki, izomethadon'un yaptığı etkiden daha az idi.

3- *Farklı mekanizmalarla etkileyen ilâçların birleştirilmesi hali*: Bir ilâcın etkisi, çeşitli nedenlerle bir diğer ilâç tarafından artırılabilir<sup>2,3,5,7</sup>. *Şekil*: 2 de şematik olarak gösterildiği gibi, organizmaya giren, her hangi bir A ilâcı çeşitli tip reseptörleri etkiler. Özellikle, ilâcın istenilen etkisinin meydana çıkmasında "*spesifik reseptörler*"; ilâcın istenmeyen etkilerinin görülmesinde ise "*aspesifik reseptörler*" rol oynar. Keza A ilâcı, diğer taraftan da, enzimlerin etkisine maruz kalarak, biotransformasyon, detoksikasyon veya parçalanmaya uğrar. Ve böbrek hücrelerinden atılır. Şu halde, beklenen farmakolojik etkinin görülmesinde, ilâcın ancak küçük bir kısmı etkili olabilmektedir. Oysa, bu A ilâcına, istenilen etkiye bile malik olmayan, fakat aspesifik reseptörlere karşı belli bir ilgisi olan B maddesi ilâve edilecek olursa (bu B maddesi enzimleri ve böbrek hücrelerini bloke eden bir özellikte ise) A molekülleri aspesifik reseptörlere kurtularak, daha fazla miktarda spesifik reseptörler üzerinde yığılır ve aranılan

etki de o derece artmış olur. Diğer bir deyimle organizmada ilaçların "kaybolma kanallarının" A etken maddesine kısmen kapanmış olmasından dolayı, A ilâcının etkisinde bir artış meydana gelir.



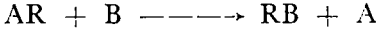
Şekil: 2. Farklı mekanizmalarla etkiyen ilaçların birleştirilmesi halinde görülen sinerjik etkinin şematik mekanizması.

#### Antagonizma :

Her hangi bir ilâç tarafından, bir diğer ilâcın etkisinin tamamen veya kısmen giderilmesi dır. Örneğin: köpeğe pilokarpin şırınga edilmesi, bol bir salya salgılanmasına sebep olur. Oysa, köpeğe atropin şırınga edilmesi, salya artışını durdurur ve yapılan gözlemlere göre 8 kısım pilokarpinin etkisini antagone etmek için 1 kısım atropin kullanılması yeterlidir<sup>6</sup>.

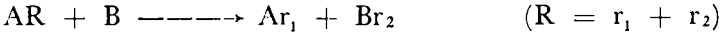
Antagonizma olayı iki şekilde belirir:

1- *Nötralizasyon ile antagonizma*: Bir R reseptörü ve diğer tarafta iki A ve B antagonist madde arasındaki denge, dönüşsüz olarak, birinin lehine sonuçlandığında söz konusu olan antagonizma şeklindedir:



Bu antagonizma şekli, -SH grubuna malik cysteinc, glutathion gibi bileşiklerin, civa tuzlarının etkisini nötralize etmesinde görülür.

2- *Kompetitif antagonizma*: Bu tip antagonizmada, iki antagonist maddenin, aynı reseptörlere gevşek ve dönüşlü bir tarzda bağlandığı kabul edilir:



Kompetitif antagonizmada, iki A ve B maddesi arasında, adeta bir "rekabet" veya "yarışma" vardır. Eğer, A etken maddesinin her dozu için, B antagonist maddesinin miktarını düzenleyerek, aynı şiddette bir seri cevap elde edilmek istense, A ile B arasındaki yoğunluk oranının, A dozunun artışı nispeti oranında muntazaman arttığı görülür. Bu olaya örnek olarak, asetilkolin ile kürarizan'lar arasındaki antagonizma gösterilebilir. Keza, asetilkolin bakımından atropin; adrenaline karşı ergotamin aynı tip antagonizmayı göstermektedirler. Bu iki alkaloid (atropin ve ergotamin), kimyasal araçılara (asetilkolin ve adrenalin) karşı, sinirsel uçlarda, yarışıcı (kompetitör) olarak davranırlar.

### Literatür

1. **Blanpin, O.** (1959): *Antagonisme et synergie en pharmacodynamie*. Prod. Pharm., 14, 474-483 et 527-538.
2. **Buchel-Olszicka, L.** (1941): *Sur le mécanisme des phénomènes de potentialisation*. Arch. Int. Pharmacodyn., 65, 467-493.
3. **Buchel et Levy, J.** (1963): *Quelques problèmes pharmacologiques posés par la synergie médicamenteuse*. Thérapie., 18, 1015-1029.
4. **Cheymol, J.** (1965): *De l'intérêt des associations médicamenteuses en thérapeutique vu par le pharmacodynamie*. La presse thermale et climatique., 4, 1-16.
5. **Mentzer, Ch.** (1964): *Nouvelles applications du concept d'antagonisme par analogie structurale*. Actual. Pharmacol., 7, 173.
6. **Valette, G.** (1965): *Précis de Pharmacodynamie*. pp.: 43-48. Masson et Cie Editeurs, Paris.
7. **Veldstra, H.** (1956): *Synergisme and potentialisation*. Pharmacol. Rev., 8, 339-387.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 20.4.1973 günü gelmiştir.