

RESEPTÖR STİMÜLE VE BLOKE EDİCİ İLAÇLARIN AGONİSTİK VE ANTAGONİSTİK KUVVETLERİNİN KANTİTATİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burhan K. Kıran^(x)
Dr. İsmail H. Ulus^(xx)

ÖZET

Biz bu çalışmada bir reseptör sistemi ile etki eden ilaçların etki güçlerinin kantitatif olarak değerlendirilmesini, model olarak aldığımız kalpteki β_1 -adrenajik reseptör sistemi üzerinde örneklemek istedik. Bu amaçla kalpte, kronotropik ve inotropik etkide agonistlerle (isoprenalin ve adrenalin), kompetitif antagonistler varken ve yokken, doz-cevap eğrileri çizildi. Antagonistlerin (propranolol, alprenolol, LB-46 ve praktolol) pA_2 ve pA_{10} değerleri Arunlakshana ve Schild'e göre hesaplandı. Antagonistlerin molar dozlarının logaritmalarına karşı, log (agonist doz oranı eski 1) değerleri apsis-ordinat sisteminde işaretilendi. pA_2 ve pA_{10} , agonist doz oranını 2 ve 10 katı arttıran antagonist dozunun eksi logaritmasıdır. Maksimum etkinin % 50 sini meydana getiren agonist dozunun eksi logaritması olarak bilinen pD_2 değerleri ise, agonistlerin kendi doz-cevap eğrilerinden hesaplandı.

SUMMARY

THE QUANTITATIVE EVALUATION OF AGONISTIC AND ANTAGONISTIC POTENCY OF RECEPTOR STIMULATING AND BLOCKING DRUGS.

In this study we have undertaken to give an example for the quantitative evaluation of agonistic and antagonis-

(x) Bursa Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Kürsüsü Doçenti ve Başkanı

(xx) Bursa Tıp Fak. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Kürsüsü Asistanı

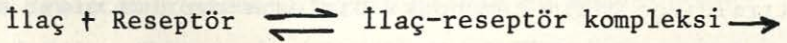
tic activity of drugs on the cardiac adrenergic β_1 receptor system as a model. Dose-response curves for both the chronotropic and inotropic effects of agonists (Isoprenaline and Adrenaline) have been determined in the absence and presence of competitive antagonists (Propranolol, Alprenolol, LB-46 and Practolol). pA_2 and pA_{10} values of antagonists were calculated according to the method described by Arunlakshana and Schild (1959). Log (dose ratio of agonist minus 1) was plotted against the log of molar doses of antagonist. pA_2 and pA_{10} are negative logarithm of the molar concentrations of antagonist which increased the dose ratio 2- and 10-fold respectively. pD_2 values of agonist calculated from its dose-response curve which is the negative logarithm of molar concentration of agonist produced 50 % effect of maximum.

GİRİŞ

Bugün hemen her an yeni bir madde belli etkileri açısından ilaç olarak kullanılmak üzere araştırmacıların incelemesine sunuluyor. Bu incelemelerin bir yönü yeni maddenin daha önce bilinen ilaçlara göre etkililiği (agonistik ve antagonistik etki gücü) ve bunun bilinenlerle karşılaştırılması oluyor. Bugün bu tür araştırmalarda sağlıklı sonuçlar ve değerlendirmeler getirebilen yöntemler yanında eksik ve hatalı bazı yöntemler uygulandığında sıklıkla görülebilmektedir. Bu nedenle, biz bu çalışmada geniş şekilde kabul görmüş bir yöntemi, bir reseptör sistemini model alarak o sisteme etkili agonist ve antagonist maddelerin etki potenslerini hesaplamada örnek olarak göstermek istiyoruz.

Daha sonra bahsedilecek yöntemin daha kolay anlaşılması için, reseptör, ilaç-reseptör etkileşmesi ve bununla ilgili bazı kavramlardan kısaca bahsetmek yararlı olacaktır.

Genel olarak ilaçların veya vücutta fizyolojik görevleri olan maddelerin (nöromedyatörler, hormonlar gibi) etkilerini kendilerine özel reseptörlerle aracılığı ile yaptıkları kabul edilir. İlaç-reseptör etkileşmesi enzim-substrat etkileşmesine benzer ve aynı kinetik özellikler gösterir. Kısaca ;



Etki şeklinde yazılabilen iki yönlü bir olaydır. Etkileşimde herşeyden önce ilacın reseptörle birleşmesi gereklidir. Bu birleşebilme yeteneği (afinite), ilaçların seçici (selektif) etki etmelerini sağlayan faktördür. Reseptörle birleşme etki için ilk koşul olmasına rağmen, reseptörle birleşebilen her madde etki meydana getirmiyebilir. Bu tür ilaçlar kendileri etki yapmadıkları halde o reseptörler aracılığı ile etki yapan maddelerin etkilerini önleyebilirler. Bu nedenle etki için afinite yanında bir yeteneğe daha sahip olunması gerekmektedir. Bu "İntrensek aktivite" olarak (Ariens, 1954)⁽¹⁾ veya "efikasite" olarak (Stephenson, 1956)⁽²⁾ adlandırılmıştır. Afinitesi ve intrinsek aktivitesi bulunan maddelere agonist, afinitesi olup intrinsek aktivitesi olmayan maddelere antagonist maddeler denilir. İntrensek aktivitesi agonistten küçük, antagonistten büyük bazı maddelerde vardır ve bu maddeler agonistlere karşı antagonist, antagonistlere karşı ise agonist gibi davranırlar. Bu sebeple bu tür maddelere, çift etkili,

agonist-antagonist veya kısmi agonist gibi adlar verilir.

İlaç-reseptör etkileşmesi sonucu ortaya çıkan etkinin (agonistlik veya antagonistik) büyüklüğü için iki teori ileri sürülmüştür. 1. -Hız (rate) teorisine göre⁽³⁾: reseptörle birleşen ilaç devamlı olarak reseptörden ayrılır tekrar birleşir. Bir birim zaman içindeki birleşme-ayrılma sayısı etkinin büyüklüğünü tayin eder. Bu ayrılma birleşme sayısı her ilaca göre değişir ve bu özellik potensi tayin eder. Ortamda ilaç konsantrasyonu arttırıldıkça birim zamandaki birleşme-ayrılma olayı artacağı için doz arttırıldıkça etkide artar. Reseptörle birleştikten sonra ayrılmıyan veya çok yavaş olarak ayrılabilen maddeler etki meydana getiremezler. Bununla beraber reseptörleri işgal ettiklerinden birleşip-ayrılabilen maddelerin boş reseptör bulma şanslarının da azaltırlar ve antagonist etki yaparlar. 2.-İşgal teorisine göre ise^(4,5): İlaç-reseptör etkileşmesi sonucu ortaya çıkan etkinin büyüklüğü o dokudaki işgal edilen reseptör sayısına bağlıdır. Doz arttırıldıkça işgal edilen reseptör sayısında artacağı için etki doza-bağlı olarak artar. Belli konsantrasyonda iki maddenin işgal edebildikleri reseptör sayıları değişik ise, etki de buna bağlı olarak farklı olur. Her ilaç için bu yetenek reseptöre olan ilgi (afinite) değişik olduğu için sabit dozda farklı etkiler görülür. Bu teoriye göre bir maddenin bir reseptöre olan ilgisi ne kadar yüksekse etkisi (agonistik veya antagonistik) de o oranda yüksek olacaktır.

Bu her iki teoriyi de destekleyen deliller deneysel olarak gösterilebilir ve her iki teoride bazı soruları

cevaplama da yetersiz kalabilmektedir. Bununla beraber "işgal teorisi" biraz daha geniş şekilde incelenmiş ve kabul gören bir teoridir. O nedenle bu çalışmada başvurduğumuz yöntemler ve matematiksel temeller bu teoriye göre hazırlanmış yöntemler ve temellerdir.

İşgal teorisine göre bir maddenin bir reseptör aracılığı ile meydana getirdiği etkinin şiddeti, o reseptörleri işgal edebilme yeteneğine (afinite sabitesine) bağlı olduğuna göre, belli bir etkide birden fazla ilacın etki potensleri karşılaştırılırken en sağlıklı kriter bu afinite sabiteleri olacaktır. Biz bu çalışmamızda, kalpteki β_1 -adrenerjik reseptör sistemini model alarak bu reseptörlere iki agonist (adrenalin ve isoprenalin) ve dört antagonistin (propranolol, alprenolol, LB-46 ve praktolol) afinite sabitelerinin hesaplanmasını örnek olarak açıklamak istiyoruz.

MATERYAL VE METODLAR

Bu çalışmada beta-adrenerjik reseptör sistemi olarak kobay kalbindeki reseptörler alınmış ve agonist-reseptör etkileşimleri izole sağ atriumda (\star) -kronotropik etki, izole papiller adelede (\dagger) -inotropik etki üzerinde incelenmiştir. Çalışmada 350-500 g. ağırlığındaki erkek kobaylar tercih edilmiştir.

1. Kobay izole sağ atriumu: Başlarına vurularak ve kanatarak öldürülen kobayların göğüsleri süratle açılarak sağ atrium sinüs düğümü ile beraber izole edildi ve içinde 32.5°C kadar ısıtılmış ve % 95 O_2 + % 5 CO_2 karışımı ile devamlı oksijene edilen besleyici solüsyon (Krebs-Henseleit Sol.; Litresinde: 6.270 g NaCl, 0.430 g KCl, 0.280 g CaCl_2 ,

0.250 g $MgSO_4$, $7H_2O$, 0.160 $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, 2.100 g $NaHCO_3$ ve 1.000 g Glüköz) bulunan 25 ml'lik izole organ banyosuna alındı. Sinüs düğümünden uzakta seçilen iki ucun birinden bir cam tutucuya diğer ucundan da bir trandusır'a (FT. 03 Grass Force displacement transducer) bağlanarak 500 mg. pasif tansiyon altındaki spontan kasılmalar Beckman Poligraf'ına kaydedtirildi. Organ banyosundaki besleyici solüsyon 15 dakikalık aralarla değiştirilerek spontan vuruş sayısının sabitleşmesi beklenildi. İki yıkama arasındaki dak/vuruş sayısı 5 den az olduğu zaman organın stabilize olduğu kabul edilerek doz-cevap eğrilerinin çizimine geçildi. Başlangıçtaki 180-200 olan dak/vuruş sayısı 45-60 dakika sonra 120-150 arasında sabitleşmiştir.

2. Kobay izole papiller adalesi : Sağ atriumları alınan kobayların sağ ventrikülleri açılarak ince-uzun papiller adaleler çok dikkatli olarak zedelemeyen çıkarıldı ve bir ucundan ince cam tutucuya diğer ucundanda transdusır'a bağlanarak organ banyosuna alındı. Organ banyosuna yerleştirilen platin elektrotlar aracılığı ile Grass S8 stimülatörü ile stimule edildiler ($f=4$, $v=$ eşik \pm % 30, $d=5$ milisaniye). En iyi kasılma gücü gösterdikleri pasif tansiyon altındaki papiller adalelerin stimulusa bağlı kasılmaları izometrik olarak Beckman poligrafına kaydedtirildi. Organ banyosundaki besleyici solüsyon 10-15 dakikalık aralarla değiştirildi ve kasılmaların sabitleşmesi beklenildi. Genellikle 1 saat içinde adalelerin stabilize olduğu görülmüştür.

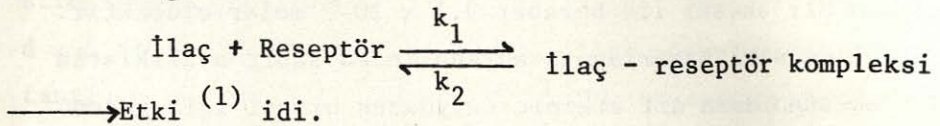
3. Doz-cevap eğrilerinin çizimi: Doz-cevap eğrilerinin çiziminde kümülatif doz-cevap eğrisi tekniği kullanılmıştır (Van Rossum 1963)⁽⁶⁾. Bunun için agonistlerin

stok solüsyonlarından seri halde sulandırmalar yapıldı. Sulandırmada organ banyosunun hacmide gözönüne alınarak ve her dozun sabit bir hacim içinde (0.1 ml.) verilebilecek tarzda hazırlandı. Sulandırmada ayrıca ; seri halinde 0.1 ml. ilave edildiğinde daha önce organ banyosuna konanlarla son eklenenin organ banyosundaki agonist konsantrasyonunda 0.5 log ünitelik bir artış yapacak şekilde olmasına dikkat edildi. Bir örnek vererek açıklamak gerekirse: agonistlerimizden biri olan adrenalinin 250×10^{-8} , $250 \times 2.1 \times 10^{-8}$, $250 \times 21 \times 10^{-8}$, $250 - 70 \times 10^{-8}$, $250 \times 210 \times 10^{-8}$, $250 \times 700 \times 10^{-8}$, $250 \times 2100 \times 10^{-8}$ molarlık seri solüsyonları hazırlandı. 250×10^{-8} molarlıktan banyoya 0.1 ml. eklediğimizde adrenalinin banyodaki konsantrasyonu 1×10^{-8} mol. olmaktadır (organ banyosu 25 ml. olduğu için 250 defa sulandırılmış olacaktır). Bu sulanma oranından dolayı bütün seri sulandırmalar $250 \times$ olarak hazırlanmıştır. Etki maksimuma ulaştığında $250 \times 2.1 \times 10^{-8}$ molarlıktan 0.1 ml. ilave ettiğimizde organ banyosundaki adrenalin konsantrasyonu bir önceki ile beraber 3.1×10^{-8} molar olacaktır. Bu şekilde seri hazırlanmış adrenalinden sabit aralıklarla (her eklenen doza ait etkinin en yüksek olması için geçen zaman 2-2.5 dakika) banyoya konulduğunda konsantrasyon 0.5 log. ünitelik artmış olacaktır. İsoadrenalin içinde benzer sulandırmalar yapılmış ve bunlar ikişer dakikalık aralıklarla organ banyosuna ilave edilmiştir.

Belirtilen şekilde seri hazırlanmış ve sabit aralıklarla atrium ve papiller adalenin bulunduğu organ banyosuna ilave edilen adrenalin ve isoprenalin dozlarına karşı sağ atriumda dakika vuruş sayısında, papiller adalede

ise kasılma gücünde artışlar meydana gelir. Bir süre sonra ortalama ilave edilen daha yüksek dozdaki agonist dozlarına karşı dak/vuruş sayısında ve kasılma gücünde artış elde edilemez. Daha fazla arttırılamıyan bu cevaplar (maksimum cevap) yüz kabul edilerek her dozla meydana gelen artışlar bunun yüzdesi olarak hesaplanır. Organ banyosundaki agonist konsantrasyonunun -logaritması ap'sise. bu konsantrasyonlara karşı elde edilen yüzde cevaplar ordinata konarak doz-cevap eğrileri çizilmiştir.

4. İki agonistin (adrenalin ve isoprenalin pD_2 değerlerinin hesaplanması : pD_2 değeri maksimum cevabın yarısını meydana getiren agonist dozunun -logaritması olarak ifade edilmiştir. Görüldüğü üzere yukarıda belirtilen şekilde çizilen doz-cevap eğrisinden, % 50 cevaptan ap'si - se bir dikme indirmek suretiyle hesaplamak oldukça kolaydır. Fakat pD_2 değerinin anlamının açıklığa kavuşması bakımından kısaca ilaç-reseptör etkileşmesinin kinetiğinden bahsetmek gerekmektedir.



Çalışmamızda reseptör sistemi olarak kalpteki beta-1 reseptörlerinin ilaç olarakta adrenalin ve isoprenalinini aldığımızı göre aşağıdaki hesaplamalarda bu ifadeler kullanılacaktır.

Kısaltmalar :

[A] = Agonist (adrenalin-isoprenalin) konsantrasyonu
(molar olarak)

[R] = Serbest beta-1 reseptörlerin sayısı

[r] = Atrium veya papiller adaledeki toplam beta-1 reseptörlerin sayısı

[AR] = Agonist-beta₁ reseptör kompleksi (işgal edilen reseptör sayısı)

k₁ = Birleşme sabitesi

k₂ = Ayrışma sabitesi

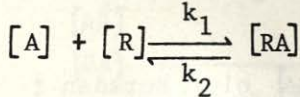
K_A = Afinite sabitesi = Denge sabitesi = $\frac{k_2}{k_1}$

E = Etki

E_{mak} = Maksimum etki

α = İntrensek aktivite (adrenalin ve isoprenalin için)=1

Yukarda belirtilen eşitlik şu şekilde yazılabilir



Bu iki yönlü olay, bütün iki yönlü etkileşmelerin genel özelliklerini gösterir. Şöyleki; agonist ortama konduğu zaman ortamda yüksek konsantrasyonda serbest olarak bulunmasından dolayı süratle reseptörle birleşir ve RA kompleksini meydana getirir. Bu şekilde ortamda serbest A konsantrasyonu düştüğü için olay tersine doğru işlemeğe başlar ve RA kompleksi ayrışır. Ayrışma sonucu tekrar serbest A konsantrasyonu artar ve bu sağa doğru reaksiyonu tekrardan hızlandırır. Bir süre sonra her iki yöne doğru olan hadise eşit hale gelir ve denge oluşur. Sağa doğru olan hadise k₁ sabitesine, A ve R miktarına; sola doğru olan hadisenin hızı k₂ ve RA kompleksine bağlıdır. Denge oluştuğunda her iki yöne olan olaylar eşit olduğundan Kütle etkisi kanununa göre (Mass action law):

$k_1 ([A] + [R]) = k_2 [RA]$ olur. Her iki tarafı k_1 e bölersek;

$$([A] + [R]) = \frac{k_2}{k_1} \cdot [RA]$$

$$\frac{k_2}{k_1} = K_A = \frac{[A] \cdot [R]}{[RA]} \text{ olur (3).}$$

Dokudaki toplam beta-1 reseptör sayısına $[r]$ demiştik. Bu agonistle birleşen reseptör sayısı ile serbest reseptör sayısına eşittir. Yani ;

$[r] = [R] + [RA]$ Buradan serbest beta₁ sayısı $[R]$ koyalım ;

$$[R] = [r] - [RA] \text{ olur. Bunu 3. eşitlikte yerine}$$

$$K_A = \frac{[A] \cdot ([r] - [RA])}{[RA]} = \frac{[A] \cdot [r] - [A][RA]}{[RA]}$$

$K_A \cdot [RA] = [A][r] - [A][RA]$ olur. Buradan ;

$K_A \cdot [RA] + [A][RA] = [A][r]$ yazılabilir

$$[RA] (K_A + [A]) = [A][r]$$

$RA = \frac{[A][r]}{K_A + [A]}$ olur. Paydayı (A) parantezine alalım ;

$$[RA] = \frac{[A][r]}{[A] \left(\frac{K_A}{[A]} + 1 \right)}$$

$$[RA] = \frac{[r]}{\frac{K_A}{[A]} + 1} \text{ olur. (4)}$$

Burada görüldüğü gibi RA miktarı K_A ile ilgilidir. Birden fazla agonist etkisi karşılaştırılmak istenirse dokudaki $[r]$ değişmeyeceğine göre teşekkül edecek RA miktarı sadece K_A değerine bağlı olarak değişecektir.

Agonistin A konsantrasyonunun etkisini E_A olarak ifade edersek, işgal teorisine göre bu etki RA miktarına ve agonistin intrinsek aktivitesine bağlıdır. Yani :

$$E_A = \alpha \cdot [RA] \quad (5)$$

4 nolu eşitlikten $[RA]$ değeri yerine konursa ;

$$E_A = \alpha \cdot \frac{[r]}{\frac{K_A}{[A]} + 1} \quad \text{olur.}$$

İşgal teorisine göre ilacın meydana getirdiği etki maksimuma yaklaşırken agonist tarafından dokuda işgal edilen reseptör sayısı da total reseptör sayısına yaklaşır.

Yani: $E_A \longrightarrow E_A \text{ maksimum}$

$$[RA] \longrightarrow [r] \quad \text{olur. Buradan ;}$$

$$E_A \text{ mak.} = \alpha \cdot [r] \quad \text{yazılabilir. (5 a)}$$

Bir agonistin herhangi bir A dozunun etkisi (E_A), maksimum etkisine ($E_A \text{ mak.}$) oranlandığında;

$$\frac{E_A \text{ mak.}}{E_A} = \frac{\alpha \cdot [r]}{\alpha \cdot [RA]} = \frac{[r]}{\frac{K_A}{[A]} + 1}$$

$$\frac{E_A \text{ mak.}}{E_A} = 1 + \frac{K_A}{[A]} \quad \text{olur. (6)}$$

E_A etkisi maksimum etkinin yarısı (% 50) olduğunda

$$\frac{E_A \text{ mak.}}{E_A} = \frac{100}{50} = 2 = 1 + \frac{K_A}{[A]}$$

$$\frac{K_A}{[A]} = 2^{-1} = 1$$

$$K_A = [A] \text{ olur (7).}$$

Tekrar pD_2 tarifine dönecek olursak; pD_2 maksimum cevabın yarısını meydana getiren agonist dozunun $-\log$ aritması idi. Oysa görülüyorki maksimum cevabın yarısını meydana getiren agonist dozu o agonistin reseptöre olan afinitesini göstermektedir. Bu bakımdan pD_2 değerini $-\log K_A$ olarakta belirtebiliriz.

3. bölümde belirtildiği gibi seri halde hazırlanmış agonist konsantrasyonlarının eksi logaritmaları apside bunlara karşı elde olunan etkiler, maksimum etkinin yüzdesi olarak, ordinata yazılıp bir eğri çizilir ve % 50 etkiden apside bir dikme inilirse; bu dikmenin apsisi kestiği yer bize pD_2 değerini gösterir.

Bir reseptör sistemine etkili agonistlerin agonsitik etki kuvvetlerinin (potenslerinin) karşılaştırılmasında pD_2 değerleri büyük kolaylık sağlar. Bilinen pD_2 değerlerin farkı alınır ve bunun antilogaritması cetvelden bulunursa bu rakam bize iki agonist arasındaki kuvvet oranını gösterir.

5. Antagonist maddelerin pA_2 ve pA_{10} değerlerinin bulunması: Giriş bölümünde belirttiğimiz gibi antagonist maddeler reseptörle birleşebilmelerine rağmen herhangi bir etki meydana getiremeyen maddelerdir. Bu nedenle agonist maddelerde olduğu gibi doz-cevap eğrisinden afinite sabitlerini bulma olanağı yoktur. Bununla beraber antagonistler aynı reseptöre etkili agonistlerin etkilerini doza

bağlı olarak (yarışma yoluyla) önlerler. Agonist doz-cevap eğrilerinde meydana getirdikleri değişmelerden antagonistlerin etki kuvvetlerini hesaplayabiliriz. Bu maksatla pA_2 kavramı ileri sürülmüştür. Agonistin maksimum etkisini yarıya indiren antagonist dozunun -logaritmasına pA_2 adı verilir. Antagonist maddeler agonistlerin etkilerini yarışma yoluyla önledikleri için ortamda antagonist varken aynı şiddetde etki elde edebilmek için agonist dozunun arttırılması gerekmektedir. pA_2 değeri agonist dozunun iki misli arttırılmasını gerektiren antagonist dozunun-logaritmasıdır.

pA_2 değeride aynen pD_2 de olduğu gibi antagonist maddenin reseptörlere olan afinitesi ile çok yakından ilgilidir ve antagonist maddenin afinite sabitesini K_B olarak ifade edersek $-\log K_B$, pA_2 değerine eşittir. Şöyleki :

Kısaltmalar :

[r] = Atrium veya papiller adaledeki beta-1 reseptörlerin toplam sayısı

[RA] = Agonist (adrenalin veya isoprenalin) tarafından işgal edilen beta-1 reseptörlerin sayısı

[RB] = Antagonistlerin (propranolol, LB-46, Praktolol, Alprenolol) işgal ettikleri beta-1 reseptörlerin sayısı

[A] = Agonistlerin konsantrasyonu (molar olarak)

[B] = Antagonistlerin konsantrasyonu (molar)

K_A = Agonistin afinite sabitesi

K_B = Antagonistin afinite sabitesi

[R] = Serbest beta-1 reseptörlerin sayısı

α = Agonistin intrinsek aktivitesi

β = Antagonistin intrinsek aktivitesi

Ortamda agonist ve antagonist beraber varken etki :

$$E_{AB} = \alpha \cdot [RA] + \beta \cdot [RB] \text{ olur. (8)}$$

Benzer şekilde dokudaki toplam reseptör sayısı ($[r]$):

$$[r] = [R] + [RA] + [RB] \text{ olur. (9)}$$

3 nolu eşitlikte: $K_A = \frac{[A] \cdot [R]}{[RA]}$ idi. Burada 9 nolu eşitlikten bulunacak R değeri yerine konursa :

$$K_A = \frac{[A] \cdot [r] - ([RA] + [RB])}{[RA]} = \left(\frac{[r] - [RB]}{[RA]} - 1 \right) \cdot [A]$$

olur.

Buradan :

$$\frac{K_A}{[A]} = \left(\frac{[r] - [RB]}{[RA]} - 1 \right)$$

$$\frac{K_A}{[A]} + 1 = \frac{[r] - [RB]}{[RA]}$$

$$[RA] = \frac{[r] - [RB]}{K_A/[A] + 1} \text{ olur. (10)}$$

Aynı şekilde kütle etkisi kanunu antagonist içinde uygularsa RB için de aşağıdaki eşitlik bulunacaktır.

$$[RB] = \frac{[r] - [RA]}{K_B/[B] + 1} \text{ (11)}$$

Bu değer, eşitlik 10 da yerine konursa :

$$RA = \frac{[r] \cdot (K_B/[B] + 1)}{K_B/[B] + 1}$$

$$[RA] = \frac{[r] \cdot (K_B/[B] - 1) - [r] - [RA]}{(K_A/[A] + 1) (K_B/[B] + 1)}$$

$$[RA] = \frac{[r](K_B/[B]) + [r] - [r] + [RA]}{(K_A/[A] + 1)(K_B/[B] + 1)}$$

RA ihtiva eden bütün terimleri sol tarafa alırsak;

$$[RA] - \frac{[RA]}{(K_A/[A] + 1)(K_B/[B] + 1)} = \frac{[r] \cdot K_B/[B]}{K_A/[A] + 1)(K_B/[B] + 1)}$$

$$[RA] \left(1 - \frac{1}{(K_A/[A] + 1)(K_B/[B] + 1)}\right) = \frac{[r] \cdot K_B/[B]}{(K_A/[A] + 1)(K_B/[B] + 1)}$$

$$[RA] = \frac{[r] \cdot K_B/[B]}{1 - \frac{1}{(K_A/[A] + 1)(K_B/[B] + 1)}} \cdot (K_A/[A] + 1)(K_B/[B] + 1)$$

$$[RA] = \frac{[r] \cdot K_B/[B]}{(K_A/[A] + 1)(K_B/[B] + 1) - \frac{(K_A/[A] + 1)(K_B/[B] + 1)}{(K_A/[A] + 1)(K_B/[B] + 1)}}$$

$$[RA] = \frac{[r] \cdot K_B/[B]}{(K_A/[A] + 1)(K_B/[B] + 1) - 1}$$

$$[RA] = \frac{[r] K_B/[B]}{(K_A/[A])(K_B/[B]) + K_A/[A] + K_B/[B] + 1 - 1}$$

Pay ve paydayı $K_B/[B]$ ye bölersek ;

$$[RA] = \frac{[r]}{K_A/[A] - \frac{K_A/[A]}{K_B/[B]} + 1} = \frac{[r]}{K_A/[A] + K_A[B]/[A] K_B + 1}$$

$$[RA] = \frac{[r]}{K_B \cdot K_A + [B] \cdot K_A + [A] \cdot K_B} \cdot \frac{[A] \cdot K_B}{[A] \cdot K_B}$$

$$[RA] = \frac{[r] \cdot K_B \cdot [A]}{K_A K_B + K_A [B] + K_B [A]} \quad \text{olur. (12)}$$

Aynı işlemler $[RB]$ içinde yapılabilir ve karşılık olarak ;

$$[RB] = \frac{[r] \cdot K_A \cdot [B]}{K_A K_B + K_A [B] + K_B [A]} \quad \text{olur. (13)}$$

RA ve RB nin bu değerleri eşitlik (8)'de yerlerine konursa ;

$$E_{AB} = \frac{\alpha \cdot ([r] \cdot K_B [A])}{K_A K_B + K_A [B] + K_B [A]} + \frac{\beta \cdot ([r] \cdot K_A [B])}{K_A K_B + K_A [B] + K_B [A]}$$

$$E_{AB} = \frac{\alpha ([r] K_B [A]) + \beta ([r] K_A [B])}{K_A K_B + K_A [B] + K_B [A]}$$

Antagonist maddelerin intrinsek aktiviteleri sifıra eşit olduğu için, $\beta ([r] K_A [B])$ de sifıra eşit olur. Bundan dolayı;

$$E_{AB} = \frac{\alpha ([r] \cdot K_B [A])}{K_A K_B + K_A [B] + K_B [A]}$$

Buradan $E_{AB} = \alpha r \frac{K_B [A]}{K_A K_B + K_A [B] + K_B [A]}$

$$E_{AB} = \alpha \cdot r \frac{1}{\frac{K_A K_B - K_A [B] - K_B [A]}{K_B [A]} + \frac{\alpha \cdot [r]}{\frac{K_A K_B}{K_B [A]} + \frac{K_A [B]}{K_B [A]} + \frac{K_B [A]}{K_B [A]}}$$

$$E_{AB} = \frac{\alpha \cdot [r]}{1 + \frac{K_A}{[A]} + \frac{K_A [B]}{K_B [A]}}$$

$\alpha \cdot [r] = E_A$ maksimum idi. Yerine koyarsak ;

$$E_{AB} = \frac{E_A \text{ maksimum}}{1 + \frac{K_A [B]}{[A]} + \frac{K_A [B]}{K_B [A]}}$$

$$\frac{E_A \text{ mak.}}{E_{AB}} = \frac{K_A [B]}{K_B [A]} + \frac{K_A}{[A]} + 1 \text{ yazılabilir.}$$

Ortamda antagonist yok iken ($[B] = 0$ iken)

$$\frac{E_A \text{ mak.}}{E_{A[B]=0}} = \frac{K_A}{[A]} + 1 \text{ idi (bak eşitlik 6)}$$

Ortamda B konsantrasyonunda antagonist varken öyle agonist konsantrasyonu kullanılmış olsun ki meydana gelen etki ortamda antagonist yokken meydana gelen etkiye eşit olsun. Yani:

$$\frac{E_A \text{ mak.}}{E_{A[B]=0}} = \frac{E_A \text{ mak.}}{E_{AB}} \text{ olsun.}$$

$$\frac{K_A}{[A]_{[B]=0}} + \cancel{1} = \frac{K_A [B]}{K_B [A]} + \frac{K_A}{[A]} + \cancel{1}$$

$$\frac{K_A}{[A]_{[B]=0}} = \frac{K_A [B]}{K_B [A]} + \frac{K_A}{[A]} = \frac{K_A [B] - K_A K_B}{K_B [A]} + \frac{K_A ([B] - K_B)}{K_B [A]}$$

$$\frac{1}{[A]_{[B]=0}} = \frac{K_A (K_B - [B])}{K_A K_B [A]}$$

$$\frac{1}{[A]_{[B]=0}} = 1 + \frac{[B]}{K_B} \text{ olur.}$$

[A], ortamda B konsantrasyonunda antagonist varkenki agonist konsantrasyonu, $[A]_B = 0$ ise ortamda agonist yokken kullanılan agonist konsantrasyonudur. Bu iki dozun oranına doz oranı (x) dersek ;

$$x = 1 + \frac{[B]}{K_B}$$

$x - 1 = \frac{[B]}{K_B}$ olur. Buradan $\frac{1}{K_B}$ değeri bulunabilir.

$$\frac{1}{K_B} = \frac{x - 1}{[B]}, \quad K_B = \frac{[B]}{x - 1}$$

Her iki tarafın logaritmasını alırsak ;

$$\text{Log} \left(\frac{1}{K_B} \right) = \text{Log} \left(\frac{x - 1}{[B]} \right)$$

$-\text{Log } K_B = \text{Log} (x-1) - \text{Log} [B]$ olur. $-\text{log } K_B = pA_2$ idi.

$$pA_2 = \log (x-1) - \log [B]$$

Doz oranı 2 olduğu zaman ;

$$pA_2 = \log (2-1) - \log [B]$$

$$pA_2 = \log 1 - \log [B] \quad \log 1 = 0 \text{ olduğundan}$$

$$pA_2 = - \log [B] \text{ olur.}$$

Başlangıç bölümünde de ifade ettiğimiz gibi pA_2 ; doz oranını 2 yapan antagonist dozunun - logaritmasıdır.

Doz oranı 10 olduğunda ;

$$pA_2 = \log (10 - 1) - \log [B]$$

$$pA_2 = \log 9 - \log [B]$$

$$pA_2 = 0.95 - \log [B] \text{ olur.}$$

Doz oranını 10 yapan antagonist konsantrasyonunun negatif logaritmasına, pA_2 'de olduğu gibi, pA_{10} dersek ;

$$pA_2 - pA_{10} = 0.95 \text{ olur.}$$

Kompetitif bir antagonizmada bundan dolayı $pA_2 - pA_{10}$ farkının 0.95 olması teorik olarak gereklidir.

Yukarda tarifini yaptığımız ve anlamını açıkladığımız pA_2 değerinin hesaplanması yukardaki bilgiler ışığında oldukça kolaydır. 3. bölümde belirtildiği şekilde seri halde hazırlanmış agonist dozları ile doz-cevap eğrisi çizilir. Bu doz cevap eğrisinde % 20-80 etki arasında herhangi bir etki alınarak örneğin maksimum cevabın % 50 meydana getiren agonist dozu bulunur (4. bölümde anlatıldığı şekilde). Takiben ortama belli konsantrasyonda antagonist ilave edilir ve aynı doz-cevap eğrisi tekrar çizilir. Bu durumda aynı etki elde edebilmek için agonist dozunun artması gerekecektir. Bu durumda da % 50 etkiyi meydana getiren agonist dozu eğriden bulunur. Ortamda antagonist yokken ve varken bilinen şiddette bir etki elde edebilmek için kullandığımız agonist dozları ve dolayısıyla bunların oranları, ayrıca kullandığımız antagonist konsantrasyonu da bilindiğine göre, bu değerleri yukarıdaki formülde yerlerine koyarak pA_2 değeri bulunabilir.

pA_2 değeri grafik yolu ile de hesaplanabilir.

$$x-1 = [B] \frac{1}{K_B} \text{ idi. Her iki tarafın logaritmasını}$$

alırsak;

$$\log (x-1) = \log [B] + \log \frac{1}{K_B} \cdot \log \frac{1}{K_B} \text{ sabit bir değerdir.}$$

Antagonist dozu değiştikçe agonistin doz oranında değişeceği için yukardaki eşitlik grafiği bir doğru olan bir fonksiyon gibi ele alınabilir.

$$y = mx + a \text{ şeklinde bir fonksiyondur}$$

Bundan dolayı biz bilinen antagonist dozlarına karşı elde olunan $\log(x-1)$ değerlerini saptar ve bu değerleri ordinata, $\log B$ değerlerini de apsise koyarak grafik çizersek bir doğru elde ederiz.

$$y = mx + a \text{ fonksiyonunda } y = 0 \text{ olduğunda}$$

$$0 = mx + a$$

$$-mx = a \text{ olur.}$$

Yani $\log(x-1) = 0$ olduğunda;

$$-\log B = \log \frac{1}{K_B} = pA_2 \text{ olur.}$$

Bilindiği gibi $y = mx + a$ şeklindeki bir grafikte $y = 0$ olan nokta x ekseninde bir noktadır ve eğrinin x eksenini kestiği noktadır. Bundan dolayı biz yukarda belirtilen şekilde belli $-\log B$ değerlerine karşı $\log(x-1)$ değerlerini bulur ve karşılıklı koyarak bir grafik çizersek bu doğrunun x eksenini ($-\log B$) kestiği nokta, bize pA_2 değerini verir. Bu yolla pA_2 hesaplanması Arunlakshana ve Schild (1959)⁽⁷⁾ tarafından tarif edilmiştir. Buna göre pA_2 değeri ya hesaplama ile ya da grafikte bulunabilir. Her iki yollarda ortama bilinen konsantrasyonda antagonist ilave ettiğimiz zaman aynı etki için agonist dozunun ne kadar arttırılması gerektiğini bulmak ve buradan doz oranını hesaplayarak eşitliklerde yerine koymaktır.

$$pA_2 = pA_x + \log(x-1)$$

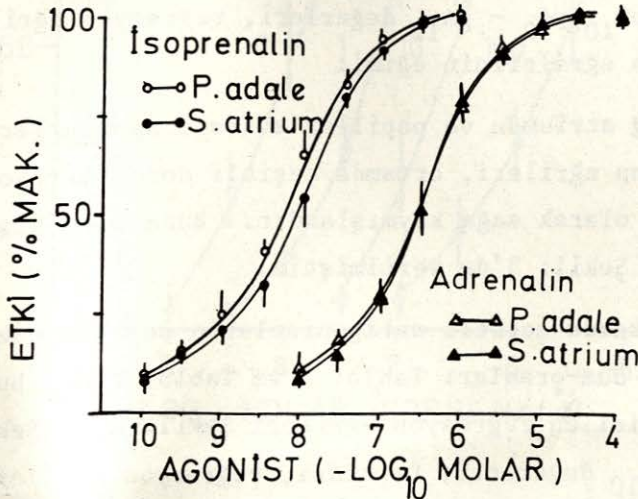
$$\text{ve Schild (1959)}^{(7)} \text{ Log}_{10}(x-1) = \log \frac{1}{K_B} - npA_x \text{ Arunlakshana}$$

Dikkat edilirse her iki eşitliğin birbirinden bir farkı yoktur. (-n) grafiğın eğimini belli etmek için formüle eklenmiş bir ifadedir ve kompetitif antagonizmada eğim (-1) olarak kabul edilir.

SONUÇLAR

1. Agonist doz-cevap eğrileri, pD_2 değerleri, potenslerinin karşılaştırılması :

Adrenalin ve isoprenalinin'in spontan çalışan sağ atriumda (+) -kronotropik etkide, elektrik stimulusu ile çalıştırılan papiller adalede (+) -inotropik etkide, kümülatif teknik ile çizilen doz-cevap eğrileri Şekil: 1 de gösterilmiştir. Görüldüğü üzere bütün doz-cevap eğrileri birbirine paralel ve agonistlerin sağ atrium ve papiller adaledeki doz-cevap eğrileri çakışmaktadır.



Şekil: 1 - Kronotropik ve İnotropik Etkide Agonist Doz-Cevap Eğrileri.

Her iki agonistin pD_2 değerleri ve potensleri Tablo: 1'de gösterilmiştir. Adrenalin'in atrium ve papiller adaledeki pD_2 değerleri eşittir. İso-prenalin'e ait değerler de iki doku için eşit bulunmuştur. Her iki etkide de isoprenalin'in 35-40 defa daha kuvvetli olduğu görülmektedir (Bak Tablo: 1).

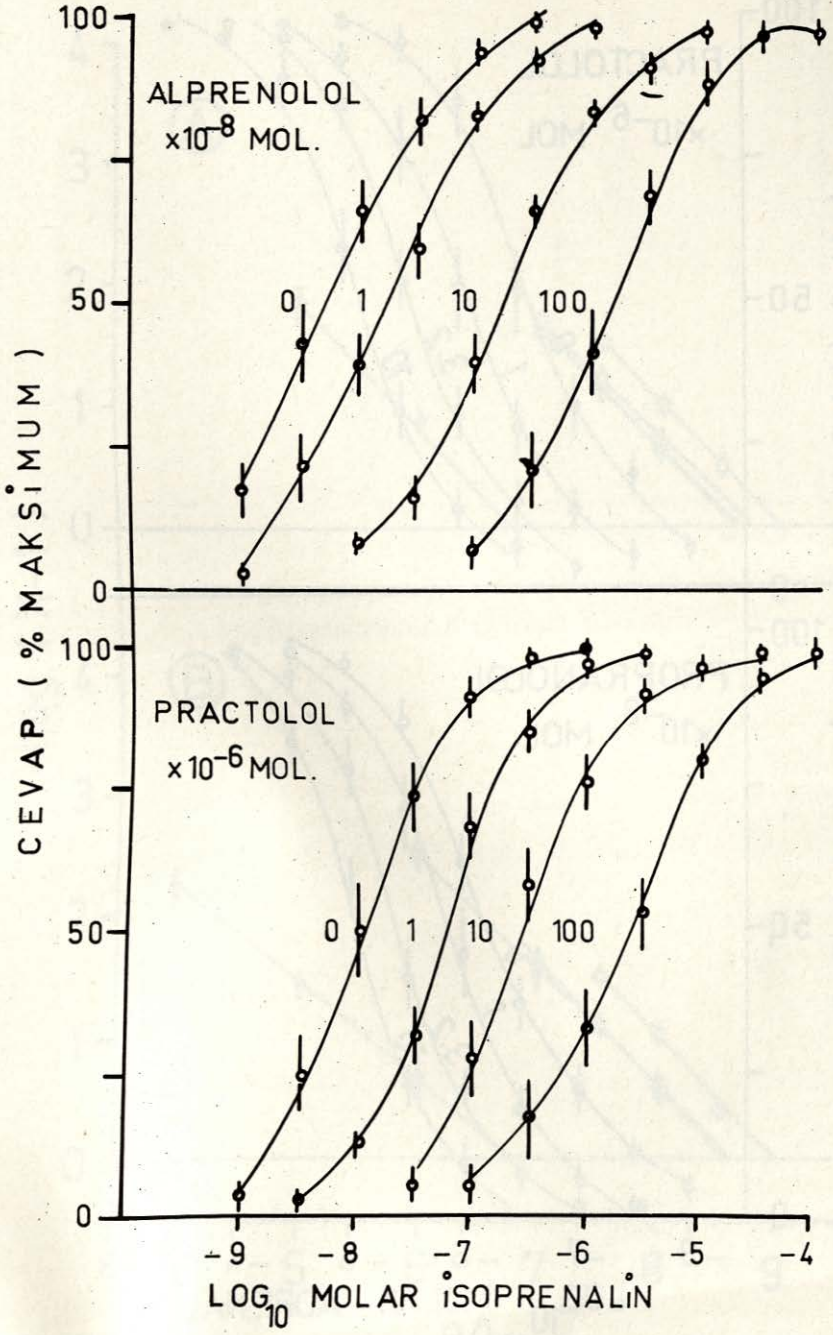
Tablo: 1 - Sağ Atrium ve Papiller Adalede İso-prenalin ve Adrenalin'in pD_2 Değerleri ve Potensleri

Etki	pD_2		pD_2 iso.	pD_2 adr.	Potens
	Adrenalin	İso-prenalin			İso Adr.
(+) Kronotropik	6.57±0.06 n = 40	8.13±0.08 n = 20	1.56		36
(+) İnotropik	6.60±0.05 n = 39	8.20±0.06 n = 32	1.60		39

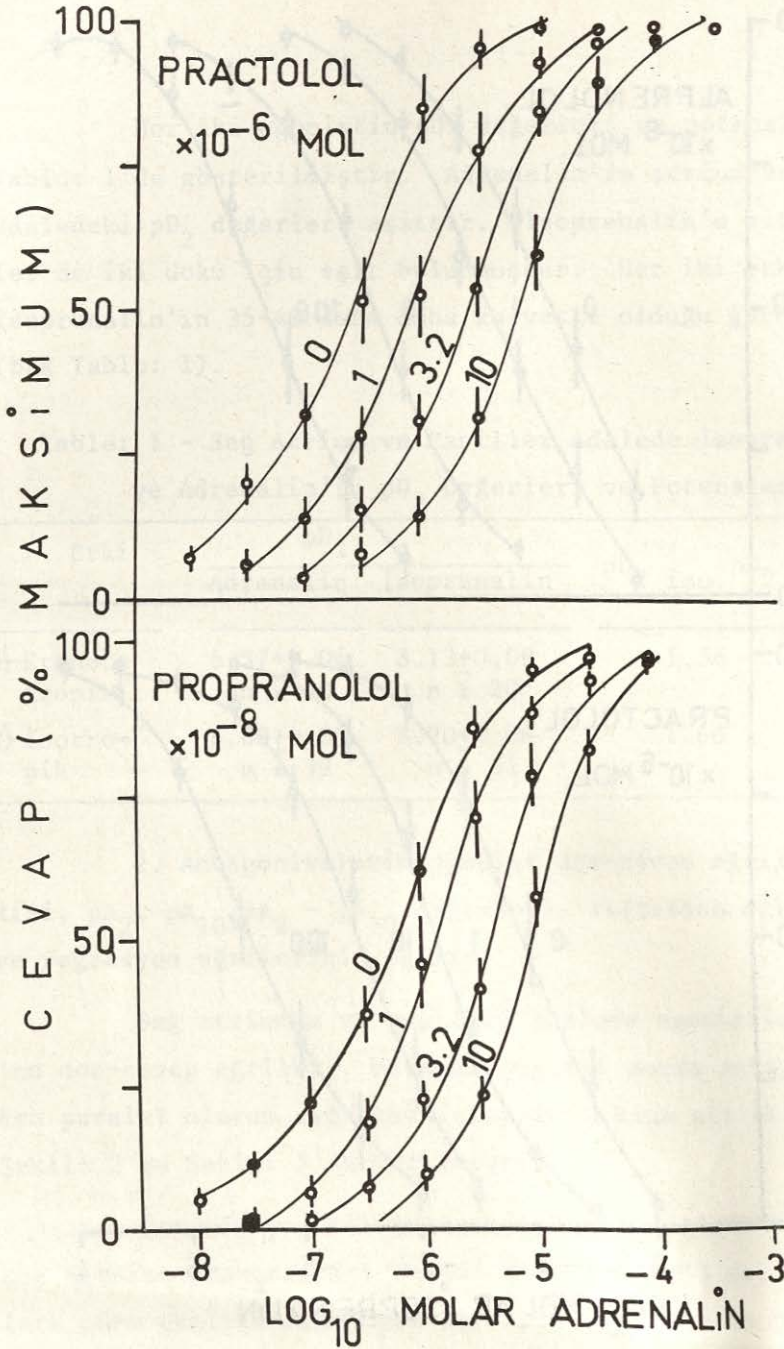
2. Antagonistlerin agonist doz-cevap eğrilerine etkisi, pA_2 , pA_{10} , $pA_2 - pA_{10}$ değerleri, regresyon eğrileri ve regresyon eğrilerinin eğimi:

Sağ atriumda ve papiller adalede agonistlerle çizilen doz-cevap eğrileri, ortamda çeşitli dozda antagonist varken paralel olarak sağa kaymışlardır. Buna ait ikişer örnek Şekil: 2 ve Şekil: 3'de verilmiştir.

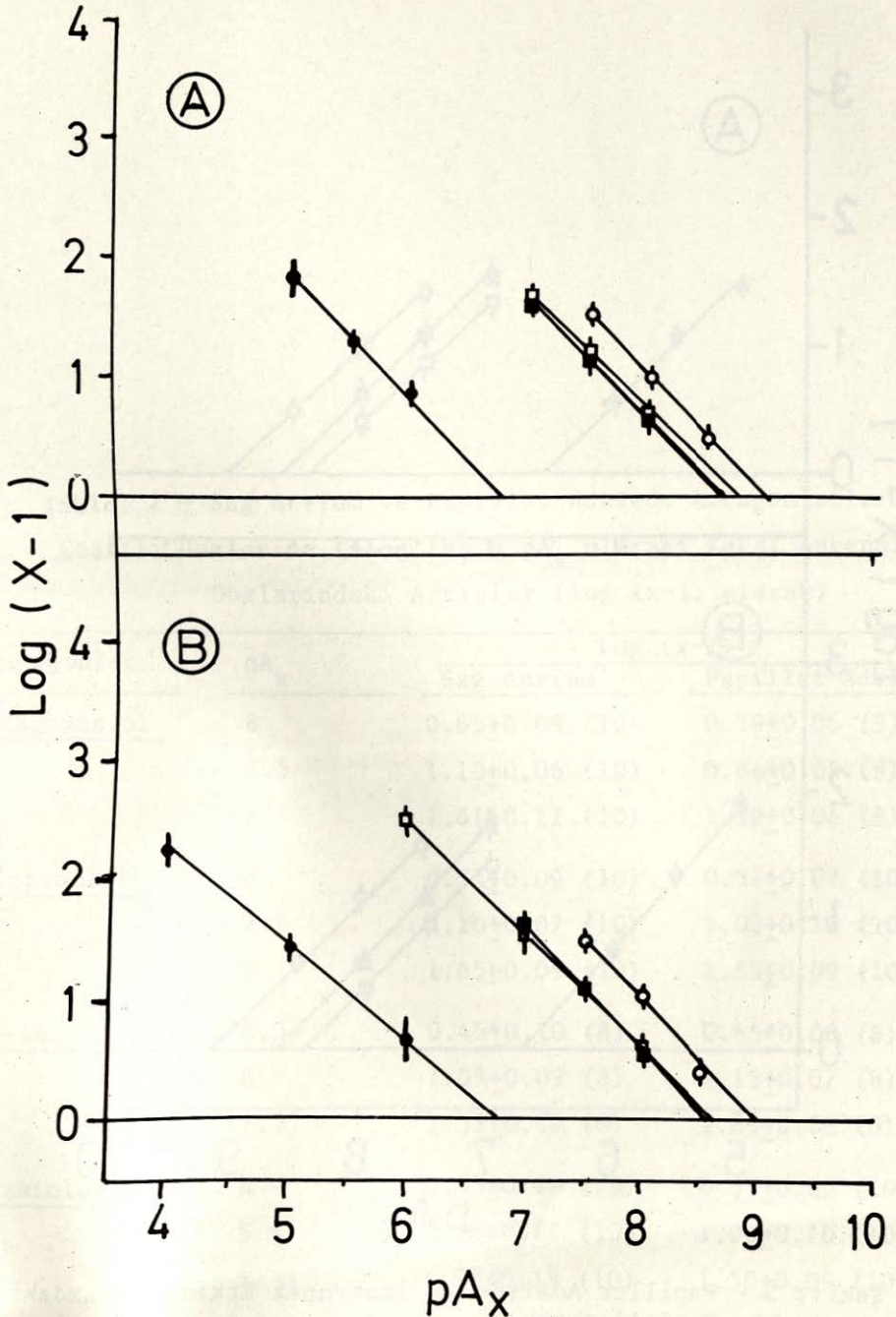
Ortamda çeşitli antagonistlerin değişik dozları varken agonist doz-oranları Tablo: 2 ve Tablo: 3'de, bu değerlere göre çizilen regresyon eğrileri Şekil: 4 ve Şekil: 5'de, pA_2 , pA_{10} değerleri, farkları, regresyon eğrilerinin eğimi Tablo: 4 de gösterilmiştir.



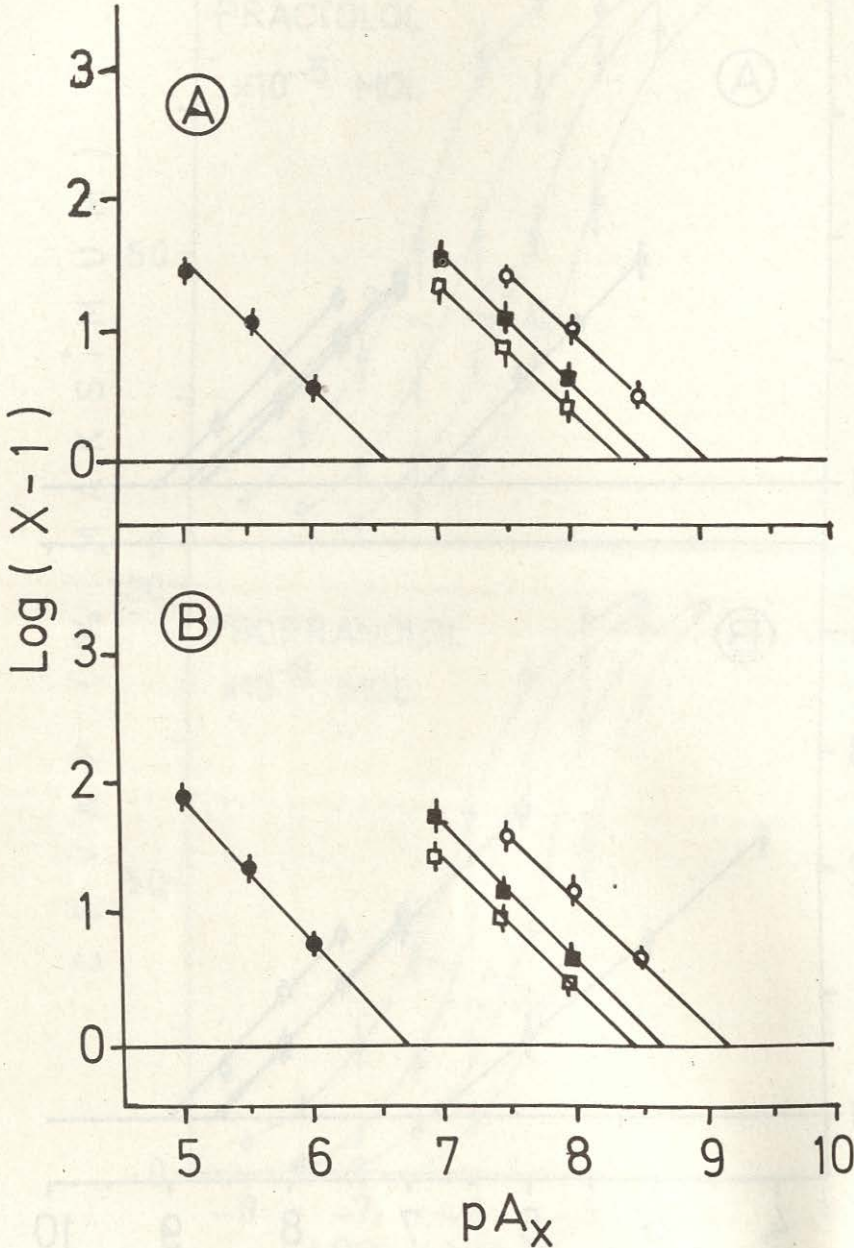
Şekil: 2 - Kronotropik Etkide Agonist Doz-Cevap Eğrilerinin Kompetitif Antagonistlerce Sağa Kaydırılması.



Şekil: 3 - İnotropik Etkide Agonist Doz-Cevap Eğrilerinin Kompetetif Antagonistler Tarafından Sağa Kaydırılması.



Şekil: 4 - Çeşitli Antagonist Dozlarına (-log molar olarak) Karşı Elde Edilen log (doz oranı-1) Değerleri ile Çizilen Regresyon Eğrileri. (A) Agonist Adrenalin; (B) Agonist Isoprenalin.



Şekil: 5 - Papiller Adalede ve İnotropik Etkide Ortamdaki Çeşitli Antagonist Dozlarına (-log molar olarak) Göre Artan Doz Oranlarının (log (doz oranı-1) Karşılıklı İşaretlenmesi ile Çizilen Reğresyon Eğrileri. (A) Adrenalin; (B) İsoprenalin.

Tablo: 2 - Sağ Atrium ve Papiller Adalede Antagonistlerin
Çaşıtlı Dozlarına ($-\log [B] = pA_x$ olarak) Karşı Adrenalin
Dozlarındaki Artışlar ($\log (x-1)$ olarak)

Antagonist	pA_x	Log (x-1)	
		Sağ Atrium	Papiller Adale
<u>Progranolol</u>	8	0.65±0.09 (10)	0.38±0.06 (9)
	7.5	1.13±0.06 (10)	0.84±0.05 (9)
	7	1.61±0.11 (10)	1.30±0.06 (9)
<u>Alprenolol</u>	8	0.73±0.09 (10)	0.57±0.07 (10)
	7.5	1.18±0.07 (10)	1.03±0.10 (10)
	7	1.65±0.09 (10)	1.53±0.09 (10)
<u>LB-46</u>	8.5	0.45±0.10 (8)	0.65±0.08 (8)
	8	1.05±0.09 (8)	1.15±0.07 (8)
	7.5	1.53±0.15 (8)	1.63±0.09 (8)
<u>Praktolol</u>	6	0.85±0.10 (10)	0.57±0.05 (10)
	5.5	1.28±0.18 (10)	1.05±0.10 (10)
	5	1.83±0.16 (10)	1.50±0.09 (10)

Parantez içindeki rakamlar deney sayısı göstermektedir.

Tablo: 3 - Sağ Atrium ve Papiller Adalede Antagonistlerin Çeşitli Dozlarına ($-\log [B] = pA_x$ olarak) Karşı İsoiprenalinin Dozlarındaki Artışlar ($\log (x-1)$ olarak)

Antagonist	pA_x	Log (x-1)	
		Sağ Atrium	Papiller Adale
Propranolol	8	0.63±0.07 (10)	0.44±0.06 (10)
	7.5	1.10±0.09 (10)	0.93±0.03 (10)
	7	1.65±0.08 (10)	1.39±0.07 (10)
Alprenolol	8	0.55±0.06 (7)	0.65±0.09 (7)
	7.5	-	1.14±0.08 (7)
	7	1.53±0.20 (7)	1.73±0.06 (7)
	6	2.55±0.18 (7)	
LB-46	8.5	0.40±0.10 (11)	0.46±0.09 (11)
	8	1.03±0.07 (11)	0.86±0.15 (11)
	7.5	1.50±0.16 (11)	1.40±0.12 (11)
Praktolol	6	0.70±0.08 (9)	0.74±0.10 (9)
	5.5	-	1.34±0.08 (9)
	5	1.50±0.15 (9)	1.89±0.11 (8)
	4	2.30±0.10 (9)	

TABLO: 4 - 4 BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKE EDİCİ MADDEİNİN, SAĞ ATRIUM VE PAPİLLER ADALEDE AGONİSTLERLE MEYDANA GETİRİLEN (+) KRONOTROPIK ve İNOTROPIK ETKİDE MEYDANA GETİRDİKLERİ DEĞİŞİKLİKTEN HESAPLANMIŞ (BAK METODA) pA_2 , pA_{10} , m DEĞERLERİ ve pA_2 DEĞERLERİ DİKKATE ALINARAK BULUNAN RÖLATİF POTENSİLERİ

	Antagonist	pA_2	pA_{10}	$pA_2 - pA_{10}$	m	Potens (x)
SAĞ ATRIUM ADRENALİN	PROPRANOLOL	8.61±0.09	7.66±0.04	0.95±0.08	-1.07±0.06	1
	ALPRENOLOL	8.69±0.02	7.70±0.04	0.99±0.03	-0.97±0.04	1.2
	LB-46	9.03±0.08	8.07±0.08	0.96±0.03	-1.00±0.03	2.7
	PRAKTOLOL	6.78±0.17	5.85±0.09	0.93±0.10	-1.10±0.09	1/68
İSOPRENALİN	PROPRANOLOL	8.55±0.09	7.64±0.07	0.99±0.06	-1.05±0.03	1
	ALPRENOLOL	8.58±0.11	7.57±0.15	1.01±0.15	-0.97±0.05	1.05
	LB-46	9.01±0.03	8.04±0.04	0.97±0.03	-0.98±0.03	2.7
	PRAKTOLOL	6.69±0.13	5.65±0.12	1.04±0.05	-0.92±0.04	1/77
PAPİLLER ADALE ADRENALİN	PROPRANOLOL	8.38±0.05	7.40±0.04	0.97±0.03	-0.98±0.03	1
	ALPRENOLOL	8.58±0.06	7.58±0.08	1.00±0.03	-0.96±0.03	1.59
	LB-46	9.02±0.06	8.02±0.07	1.00±0.02	-0.95±0.02	4.37
	PRAKTOLOL	6.58±0.08	5.60±0.08	0.98±0.04	-0.98±0.04	1/63
İSOPRENALİN	PROPRANOLOL	8.46±0.05	7.46±0.06	0.99±0.02	-0.98±0.02	1
	ALPRENOLOL	8.63±0.07	7.69±0.07	0.94±0.02	-1.01±0.07	1.47
	LB-46	9.13±0.07	8.18±0.06	0.95±0.07	-1.00±0.02	4.67
	PRAKTOLOL	6.72±0.11	5.82±0.09	0.90±0.04	-1.06±0.04	1/55

(x) Propranolol'un potensisi 1 kabul edilmiştir.

(19) İstatistiksel Analizler

Uygulama	Özellikler	Ölçme Yöntemi	Ölçme Aralığı	Ölçme Birimi	Ölçme Yeri	Ölçme Tarihi
Demir	İdrarla	10 mg/dl	0-10	mg/dl	Buğday	1962
Kalsiyum	İdrarla	10 mg/dl	0-10	mg/dl	Buğday	1962
Fosfor	İdrarla	10 mg/dl	0-10	mg/dl	Buğday	1962
Böbrek Fonksiyonu	Böbrek	10 mg/dl	0-10	mg/dl	Buğday	1962
...

Yazarın yazdığı yazıya ilişkin olarak Bursa Tıp Fakültesi Dergisi, Sayı 3, Yıl 2, 1975 yılında yayımlanmıştır. Yazı, Bursa Tıp Fakültesi Dergisi'nde yer almıştır. Yazı, Bursa Tıp Fakültesi Dergisi'nde yer almıştır. Yazı, Bursa Tıp Fakültesi Dergisi'nde yer almıştır.

TARTIŞMA

Metodlar bölümünde ayrıntılı olarak verildiği gibi pd_2 ve pa_2 değerleri tamamen teorik olarak ilaç-reseptör etkileşmesinin kinetiğinden çıkarılmış ve bu teorik temele göre meydana geldiği yorumlanan etkiden, doz-cevap eğrilerinden hesaplanmışlardır. Bu nedenle belli bir ilaç için belli bir organda ve belli bir etkide hesapladığımız pd_2 veya pa_2 değerlerinin o ilaç için aynı reseptör sisteminin bulunduğu farklı doku ve etkilerde de aynı olması gerekmektedir. O nedenle bir ilaca ait pd_2 veya pa_2 değeri yalnız bir etki ve organla sınırlı değil ve fakat daha yaygın bir anlam ifade eder. Yeni çıkan bir ilacın aktivitesinin öncekilerle karşılaştırılmasında pd_2 ve pa_2 değerlerinin kriter olarak alınması bazen çok önemli buluşlara ve katkılara sebep olabilir. Örneğin praktolol beta-adrenerjik reseptör bloke edici olarak propranolol ile karşılaştırılırken bu maddenin damar sistemindeki beta-reseptör bloke edici etkisinin kalpteki etkilerine göre daha zayıf olduğu dikkati çekmiştir⁽⁹⁾ Oysaki yukarda belirttiğimiz gibi bu farkın olmaması gerekirdi. Bu ve sonraki benzer bulgular^(10,11) çeşitli dokularda dağılmış beta-adrenerjik reseptörlerin niteliklerinde fark olduğunu göstermiş ve bugün beta-adrenerjik reseptörler β_1 ve β_2 olarak ayrılmıştır. Bu yalnız akademik olarak beta reseptörlerin anlaşılmasına katkıda bulunmak şeklinde değil, fakat ayrıca pratik uygulamada β_1 ve β_2 - adrenerjik reseptörlere seçici olarak etkili, böylece daha az istenmeyen etkilere sahip, agonist ve antagonist maddelerin tedaviye girmelerine de katkıda bulunmuş^(12,13)

Yeni bir ilacın etkilerinin değerlendirilmesinde burada açıklamasını yaptığımız yöntemin uygulanması bazen ilaç-reseptör etkileşmesine ait mekanizmaların anlaşılmasına veya yeni bazı görüşlerin ortaya çıkmasında katkılarda bulunabilir. Örneğin ilaç-reseptör etkileşmesinin bimoleküler olduğu varsayımı ile kompetitif antagonizmada pA_2 - pA_{10} değerinin 0.95 olması gerektiği teorik olarak hesaplanmıştır ve bir çok çalışmada da bu gösterilmiştir. Yine bu açıdan regresyon eğrisinin eğiminin -1 e eşit olması gerekmektedir. Oysa bugün kompetitif olarak etki eden bazı bloke edicilerin pA_2 , pA_{10} farklarının teorik olarak öngörülen 0.95 değerinden, regresyon eğrisinin eğiminde -1 den farklı olabileceği biliniyor.⁽¹³⁾ Bu sonuçlar ilaç-reseptör etkileşmesinin her zaman bimoleküler tarzda olmadığını telkin etmektedir.

Nihayet ilaçlar arası etkileşmelerde, etkileşmenin spesifik mi değil mi ? Antagonizmanın niteliği, kompetitif mi değil mi ? Sorularının açıklığa kavuşmasında, açıkladığımız yöntem yeteri derecede yardımcı olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ariens, E.J.: *Molecular pharmacology*, New York, Academic Press, 1964
2. Stephenson, R.P.: *A modification of receptor theory*. *Brit. J. Pharmacol.*, 11: 379, 1959
3. Paton, W.D.M.: *Receptors as defined by their pharmacological properties*. *Molecular properties of drug receptors*, R. Porter ve M.O'Connor, London, J and A. Churchill, 1970, P.3

4. Ariens, E.J., Van Rossum, J.M., Simonis, A.M.: A theoretical basis of molecular pharmacology. *Arzmittel-forsch.* 6: 661, 1956
5. Ariens, E.J., Van Rossum, J.M., Simonis, A.M.: A theoretical basis of molecular pharmacology. *Arzneimittel-forsch.*, 6: 282, 1956
6. Van Rossum, J.M.: Cumulative dose-response curves. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 143: 299, 1963
7. Arunlakshana, O., Schild, H.O.: Some quantitative uses of drugs antagonist. *Brit. J. Pharmacol.*, 14: 48, 1959
8. Dunlop, D., Shanks, R.G.: Selective blockade of adrenoceptive beta receptors in the heart. *Brit. J. Pharmacol.*, 32:201, 1968
9. Lands, A.M., Arnold, A., McAuffiff, J.P., Ludueno, F.P., Brown, T.C.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, 214: 597, 1967
10. Lands, A.M., Ludueno, F.P., Buzzo, H.J.: Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sciences*, 6: 2241, 1967
11. Ekue, J.M.K., Shanks, R.G., Zaidi, S.A.: Comparison of the effects of isoprenaline, orciprenaline, salbutamol and isoetharine on the cardiovascular system of anaesthetized dogs. *Brit. J. Pharmacol.*, 43: 23, 1971
12. Ablad, B., Carlsson, E., Ek, L.: Pharmacological studies of two new cardioselective adrenergic-beta receptor antagonists. *Life Sciences*, 12: 107, 1973

13. Levy, B., Wilkenfeld, E.: The actions of selective-receptor antagonists on the guinea-pig trachea. *Eur. J. Pharmacol.*, 11: 67, 1970